

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①2 Off nl gungsschrift
①1 DE 32 12 682 A 1

⑤1 Int. Cl. 3:
C 07 C 87/455
C 07 C 93/14
A 61 K 31/135
A 61 K 31/395

②1 Aktenzeichen:
②2 Anmeldetag:
④3 Offenlegungstag:

P 32 12 682.4
5. 4. 82
21. 10. 82

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1
06.04.81 GB 8110709 06.04.81 GB 8110710

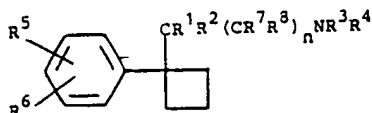
⑦1 Anmelder:
The Boots Co. Ltd., Nottingham, GB

⑦4 Vertreter:
Berg, W., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Stapf, O., Dipl.-Ing.;
Schwabe, H., Dipl.-Ing.; Sandmair, K., Dipl.-Chem. Dr.jur.
Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

⑦2 Erfinder:
Jeffery, James Edward, Chilwell, Nottingham, GB; Kozlik,
Antonin, Clifton, Nottingham, GB; Wilmshurst, Eric
Charles, Bridgford, Nottingham, GB

⑤4 Substituierte Cyclobutane, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen, welche diese Verbindungen enthalten

Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher n den Wert 0 oder 1 besitzt; R¹ C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl ist, falls n den Wert 0 aufweist, oder R¹ H oder C₁₋₃-Alkyl bedeutet, falls n den Wert 1 hat, R² H oder C₁₋₃-Alkyl ist, R³ und/oder R⁴ H, Formyl, C₁₋₃-Alkyl, C₃₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl sind, oder R³ und R⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom ein heterocyclisches Ringsystem bilden, R⁵ und/oder R⁶ H, Halogen, CF₃, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkylthio sind, oder R³ und R⁴ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, einen zweiten Benzolring bilden, und R⁷ und/oder R⁸ H oder C₁₋₃-Alkyl bedeuten, zeigen therapeutische Aktivität bei der Behandlung von Depressionen. Pharmazeutische Zubereitungen und Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I werden beschrieben.

(32 12 682)

DE 32 12 682 A 1

DE 32 12 682 A 1

BERG · STAPF · SCHWABE · SANDMAIR
PATENTANWÄLTE
MÜNCHEN

3212682

Berg, Stapf, Schwabe, Sandmaier P.O. Box 86 02 45 8000 München 88

DIPL.-CHEM. DR. RER. NAT. WILHELM BERG
DIPL.-ING. OTTO F. STAPF
DIPL.-ING. HANS GEORG SCHWABE
DIPL.-CHEM. DR. JUR. DR. RER. NAT. K. SANDMAIR

ZUGELASSEN BEIM EUROPÄISCHEN PATENTAMT
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS
MANDATAIRES EN BREVETS EUROPÉENS

Ihr Zeichen
Your ref.
Votre ref.

Unser Zeichen
Our ref.
Notre ref.

32 099

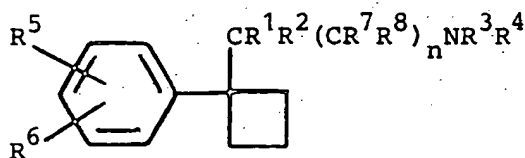
MAUERKIRCHERSTRASSE 45
8000 MÜNCHEN 80

Anwaltsakte-Nr.: 32 099

The Boots Company Limited

P a t e n t a n s p r ü c h e

1.) Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher der

Index n den Wert 0 oder 1 besitzt,

R¹ in dem Fall, wo der Index n den Wert 0 aufweist, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe, in welcher die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome und die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, eine Alkenyl- oder eine Alkynylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen,

- /2 -

V/X

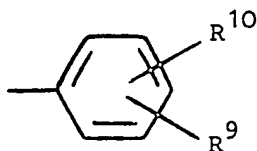
/101

☎ (089) 98 82 72 - 74
Telegramme (cable):
BERGSTAPFPATENT München

Telex: 05 24 560 BERG d
Telekopierer: (089) 98 30 49
Kalle Infotec 6000

Bankkonten: Bayer. Vereinsbank München 453 100 (BLZ 700 202 70)
Hypo-Bank München 4410 122 850 (BLZ 700 200 11) Swift Code: HYPO DE MM
Postcheck München 653 43-808 (BLZ 700 100 80)

oder eine Gruppe der allgemeinen Formel II



(II)

in welcher R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, und in dem Fall, wo der Index n den Wert 1 aufweist, ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist,

R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^3 und R^4 , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkynylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe, in welcher der Ring 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthält, eine Gruppe der allgemeinen Formel $R^{11}CO$, worin R^{11} ein Wasserstoffatom ist, sind, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen, gegebenenfalls substituierten, heterocyclischen Ring mit 5 oder 6 Atomen in dem Ring, der außer dem Stickstoffatom weitere Heteroatome enthält, bilden,

R^5 und R^6 , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Trifluormethylgruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlen-

stoffatomen, eine Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe bedeuten, oder zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, einen zweiten Benzolring, der gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bilden, oder die Substituenten des zweiten Benzolrings zusammen mit den zwei Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, einen weiteren Benzolring bilden, und

R^7 und R^8 , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen sind,

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Index n den Wert 0 besitzt, R^1 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylmethylgruppe, in welcher der Cycloalkylring 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, oder eine Gruppe der allgemeinen Formel II ist, in welcher R^9 und R^{10} ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom oder eine Methoxygruppe sind, und R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl oder Phenyl ist.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Index n den Wert 1 aufweist, R^1 ein Wasserstoffatom oder Methyl und R^2 ein Wasserstoffatom ist.

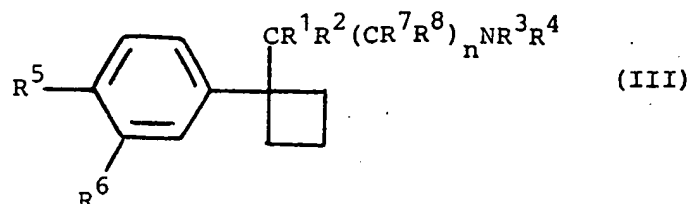
5. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 und R^4 ein Wasserstoffatom, Methyl, Äthyl oder Formyl sind.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring, enthaltend ein Stickstoffatom und 4 oder 5 Kohlenstoffatome, der gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkylgruppen substituiert ist, ^{/oder} einen heterocyclischen Ring, enthaltend ein zweites Stickstoffatom, der gegebenenfalls alkyliert ist, oder einen heterocyclischen Ring, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthält, bilden.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß R^5 und R^6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom-, Jodatom, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy oder Phenyl bedeuten, oder zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, einen gegebenenfalls durch Halogen substituierten zweiten Benzolring bilden.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß R^7 ein Wasserstoffatom, Methyl oder Äthyl, und R^8 ein Wasserstoffatom ist.

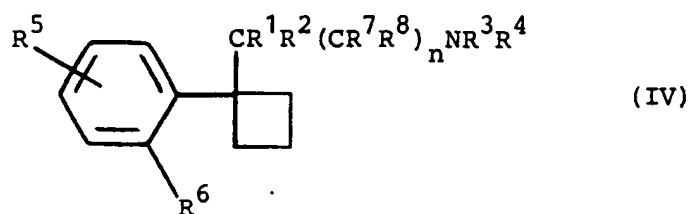
9. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel III



dadurch gekennzeichnet, daß R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und der Index n die gleiche Bedeutung wie in Anspruch 1 besitzen.

10. Verbindungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß R^5 und R^6 , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy oder Phenyl bedeuten, oder zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, einen zweiten Benzolring, der gegebenenfalls durch ein Chloratom substituiert sein kann, bilden.

11. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel IV



dadurch gekennzeichnet, daß R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 und der Index n die gleiche Bedeutung wie in Anspruch 1 besitzen und R^6 ein Fluoratom oder Methyl ist.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel IV nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß R^5 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy oder Phenyl ist und R^6 ein Fluoratom oder Methyl ist.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel I, die in der Tabelle I der Beschreibung aufgeführt sind.

14. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 13 enthält.

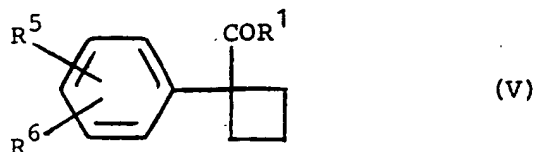
15. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel III nach einem der Ansprüche 9 und 10 enthält.

16. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel IV nach einem der Ansprüche 11 und 12 enthält.

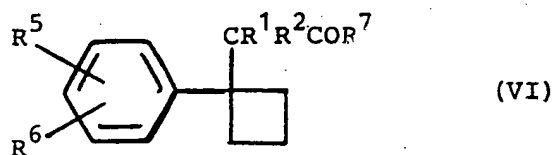
17. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Form einer Einheitsdosis aufweist.

18. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine therapeutisch aktive Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 13 enthält.

19. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß es die reduktive Amidierung von Ketonen der allgemeinen Formel V

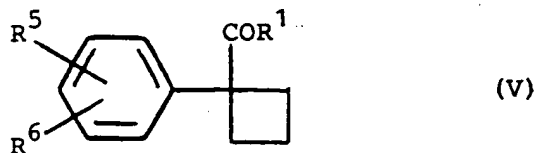


zu Verbindungen, in welchen der Index n den Wert 0 besitzt, R² ein Wasserstoffatom, R⁴ den Rest CHO bedeutet und die Reste R¹, R⁵ und R⁶ die gleiche Bedeutung wie oben besitzen, oder von Ketonen oder Aldehyden der allgemeinen Formel VI

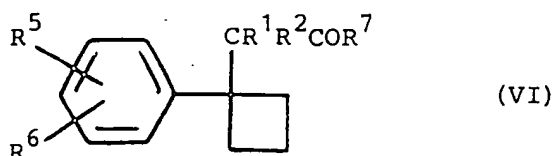


zu Verbindungen, in welchen der Index n den Wert 1 besitzt, R⁴ den Rest CHO, R⁸ ein Wasserstoffatom bedeutet, und die Reste R¹, R², R⁵, R⁶ und R⁷ die gleiche Bedeutung wie oben besitzen, umfaßt.

20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß es die reduktive Aminierung von Ketonen der allgemeinen Formel V

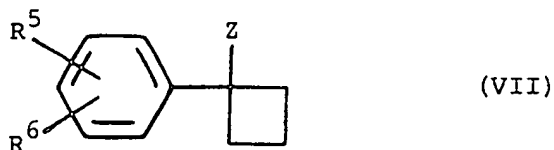


zu Verbindungen, in welchen der Index n den Wert 0 besitzt, R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^1 , R^5 und R^6 die gleiche Bedeutung wie oben besitzen, oder von Ketonen oder Aldehyden der allgemeinen Formel VI



zu Verbindungen, in welchen der Index n den Wert 1 besitzt, R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^1 , R^2 , R^5 , R^6 und R^7 die gleiche Bedeutung wie oben besitzen, umfaßt.

21. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß es die Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel VII



in welcher

- (a) Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-CR=NOH$, oder ein Ester oder ein Äther davon, ist, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 0 besitzt und R^2 , R^3 und R^4 Wasserstoffatome sind,
- (b) Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-CR^1=NR^3$ ist, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 0 besitzt und R^2 und R^4 Wasserstoffatome sind,
- (c) Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-CR^1=NY$ ist, in welcher Y einen Metall enthaltenden Anteil darstellt,

der sich von einem organometallischen Reagens ableitet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 0 besitzt und R^2 , R^3 und R^4 Wasserstoffatome sind,

- (d) Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-CR^1R^2CN$ ist, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 1 besitzt und R^3 , R^4 , R^7 und R^8 Wasserstoffatome sind,
- (e) Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-CR^1R^2CR^7=NOH$, oder ein Ester oder Äther davon, ist, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 1 besitzt und R^3 , R^4 und R^8 Wasserstoffatome sind,
- (f) Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-CR^1R^2CR^7=NR^3$ ist, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 1 besitzt und R^4 und R^8 Wasserstoffatome sind,
- (g) Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-CR^1R^2CR^7=NY$ ist, in welcher Y einen Metall enthaltenden Anteil bedeutet, der sich von einem organometallischen Reagens ableitet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 1 besitzt und R^3 , R^4 und R^8 Wasserstoffatome sind,
- (h) Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-CR^1R^2CONR^3R^4$ ist, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 1 besitzt und R^7 und R^8 Wasserstoffatome sind,

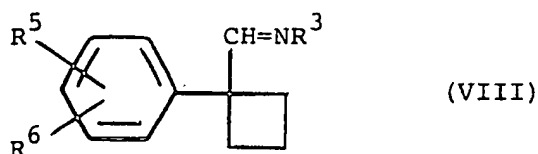
umfaßt.

22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß Y MgBR oder Li ist.

23. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet,

daß es

- (a) die Reaktion eines organometallischen Reagens mit einem Imin der allgemeinen Formel VIII



und

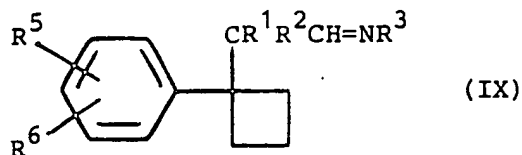
- (b) die Hydrolyse des erhaltenen Produkts zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 0 besitzt,

umfaßt.

24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß das organometallische Reagens ein Grignard Reagens der allgemeinen Formel R^1MgBr oder eine Organolithiumverbindung der allgemeinen Formel R^1Li , ist.

25. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß es

- (a) die Reaktion eines organometallischen Reagenses mit einem Imin der allgemeinen Formel IX



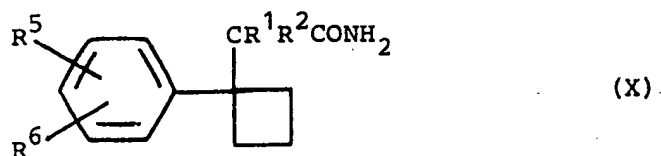
und

- (b) die Hydrolyse des erhaltenen Produkts zu Verbindungen

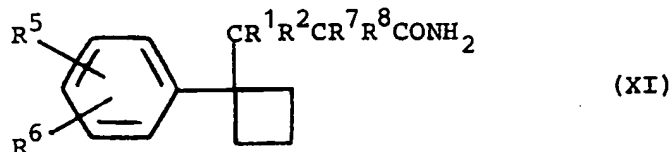
der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 1 besitzt, umfaßt.

26. Verfahren nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß das organometallische Reagens ein Grignard-Reagens der allgemeinen Formel R^7MgBr oder eine Organolithiumverbindung der allgemeinen Formel R^7Li ist.

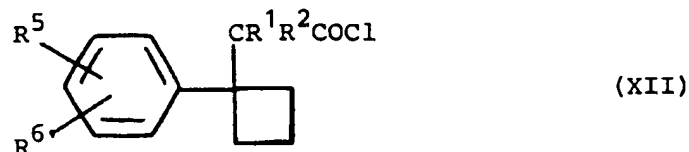
27. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß es die decarboxylierende Umlagerung
(a) von Amiden der allgemeinen Formel X



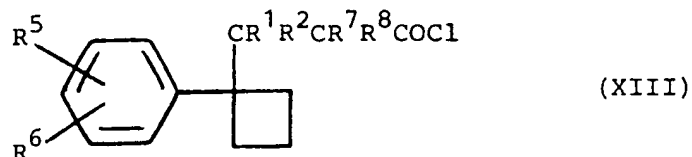
zu Aminen, in welchen der Index n den Wert 0 besitzt,
(b) von Amiden der allgemeinen Formel XI



zu Aminen, in welchen der Index n den Wert 1 besitzt,
(c) von Acylaziden, gebildet durch Umsetzen von Natriumazid mit Säurechloriden der allgemeinen Formel XII

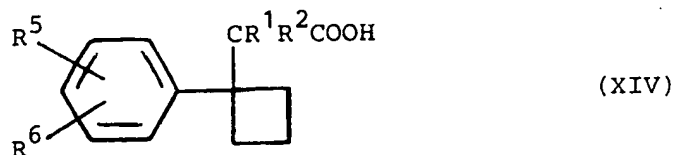


- zu Aminen, in welchen der Index n den Wert 0 besitzt,
 (d) von Acylaziden, gebildet durch Umsetzen von Natriumazid
 mit Säurechloriden der allgemeinen Formel XIII

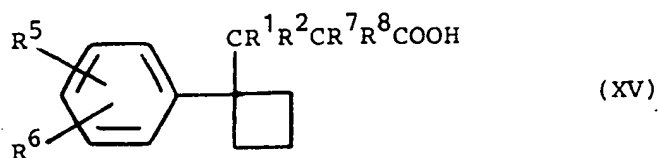


zu Aminen, in welchen der Index n den Wert 1 besitzt,
 umfaßt.

28. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemei-
 nen Formel I, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t,
 daß es die Reaktion von Stickstoffwasserstoffsäure mit
 (a) Carbonsäuren der allgemeinen Formel XIV



- zu Aminen, in welchen der Index n den Wert 0 besitzt,
 oder
 (b) Carbonsäuren der allgemeinen Formel XV



zu Aminen, in welchen der Index n den Wert 1 besitzt,
 umfaßt.

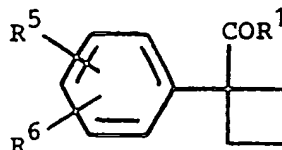
29. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^4 ein Wasserstoffatom ist, dadurch gekennzeichnet, daß es die Hydrolyse von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^4 CHO ist, umfaßt.

30. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^4 Methyl ist, dadurch gekennzeichnet, daß es die Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^4 CHO ist, umfaßt.

31. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher einer der Reste R^3 und R^4 , oder beide Reste kein Wasserstoffatom sind, dadurch gekennzeichnet, daß es die Umwandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher einer oder beide der Reste R^3 und R^4 ein Wasserstoff sind, in die gewünschte Verbindung, umfaßt.

32. Verbindungen der allgemeinen Formel I, sofern sie nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 19 bis 31 hergestellt worden sind.

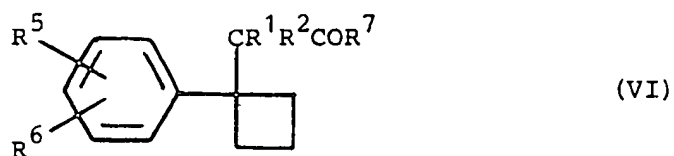
33. Verbindungen der allgemeinen Formel V



(V)

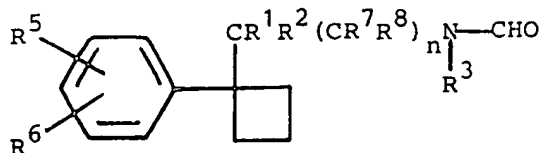
in welcher R^1 , R^5 und R^6 die gleiche Bedeutung wie oben besitzen, unter der Bedingung, daß R^5 kein Wasserstoffatom ist, falls R^1 Methyl oder Äthyl ist.

34. Verbindungen der allgemeinen Formel VI



in welcher R^1 , R^2 , R^5 , R^6 und R^7 die gleiche Bedeutung wie oben besitzen.

35. Verbindungen der allgemeinen Formel XXV



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und der Index n die gleiche Bedeutung wie in Anspruch 1 besitzen.

36. Verbindungen der allgemeinen Formel XVII, die als neue Verbindungen offenbart wurden.

37. Verbindungen der allgemeinen Formel I, beschrieben unter Bezugnahme auf die Beispiele.

38.- Verbindungen der allgemeinen Formel III, beschrieben unter Bezugnahme auf die Beispiele.

39. Verbindungen der allgemeinen Formel IV, beschrieben unter Bezugnahme auf die Beispiele.

40. Verbindungen der allgemeinen Formel V, beschrieben unter Bezugnahme auf die Beispiele.

41. Verbindungen der allgemeinen Formel VI, beschrieben unter Bezugnahme auf die Beispiele.
42. Verbindungen der allgemeinen Formel XXV, beschrieben unter Bezugnahme auf die Beispiele.
43. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend eine therapeutisch aktive Menge einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 37 bis 39.
44. 1-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin und seine pharmazeutisch verträglichen Salze.
45. N,N-Dimethyl-1-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin und seine pharmazeutisch verträglichen Salze.
46. N-Methyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin und seine pharmazeutisch verträglichen Salze.
47. N,N-Dimethyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin und seine pharmazeutisch verträglichen Salze.
48. N-Methyl-1-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-3-methylbutylamin und seine pharmazeutisch verträglichen Salze.
49. N,N-Dimethyl-1-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-3-methylbutylamin und seine pharmazeutisch verträglichen Salze.
50. N,N-Dimethyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-3-methylbutylamin und seine pharmazeutisch verträglichen Salze.
51. 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin und seine pharmazeutisch verträglichen Salze.

52. N,N-Dimethyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-
äthylamin und seine pharmazeutisch verträglichen Salze.

53. α -[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-benzylamin und seine
pharmazeutisch verträglichen Salze.

BERG · STAPF · SCHWABE · SANDMAIR
PATENTANWÄLTE
MÜNCHEN

3210682

17

Berg, Stapf, Schwabe, Sandmaier P.O. Box 86 02 45 8000 München 86

DIPL.-CHEM. DR. RER. NAT. WILHELM BERG
DIPL.-ING. OTTO F. STAPF
DIPL.-ING. HANS GEORG SCHWABE
DIPL.-CHEM. DR. JUR. DR. RER. NAT. K. SANDMAIR

ZUGELASSEN BEIM EUROPÄISCHEN PATENTAMT
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS
MANDATAIRES EN BREVETS EUROPÉENS

hr Zeichen
our ref.
votre ref.

Unser Zeichen
Our ref.
Notre ref.

32 099

MAUERKIRCHERSTRASSE 45
8000 MÜNCHEN 80

Anwaltsakte-Nr.: 32 099

THE BOOTS COMPANY LIMITED
N o t t i n g h a m / England

Substituierte Cyclobutane, Verfahren zu ihrer Herstellung
und pharmazeutische Zubereitungen, welche diese
Verbindungen enthalten

V/X

- /1 -

P/101

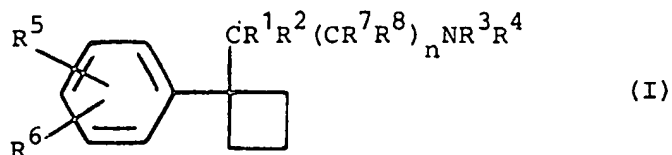
☎ (089) 98 82 72 - 74
Telegramme (cable):
BERGSTAPFPATENT München

Telex: 05 24 560 BERG d
Telekopierer: (089) 98 30 49
Kalle Infotec. 5000

Bankkonten: Bayer, Vereinsbank München 453100 (BLZ 700 202 70)
Hypo-Bank München 4410122 850 (BLZ 700 20011) Swift Code: HYPO DE MM
Postscheck München 653 43-808 (BLZ 700 100 80)

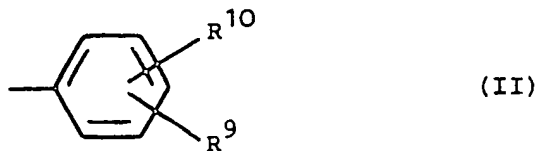
Die Erfindung betrifft Verbindungen, die eine brauchbare therapeutische Aktivität, insbesondere, jedoch nicht ausschließlich, als Antidepressiva aufweisen, sowie pharmazeutische Zubereitungen, welche derartige Verbindungen enthalten, und ferner noch Verfahren zur Herstellung derartiger Verbindungen.

Die vorliegende Erfindung schafft Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher der

Index n den Wert 0 oder 1 besitzt,
 R^1 in dem Fall, wo der Index n den Wert 0 aufweist, eine geradkettige oder verzweigtkettige Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe, in welcher die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome und die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, eine Alkenyl- oder eine Alkynylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder eine Gruppe der allgemeinen Formel II



in welcher R^9 und R^{10} , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, ein Halogen-

atom oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, und in dem Fall, wo der Index n den Wert 1 aufweist, ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist,

R^2

ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^3 und R^4 ,

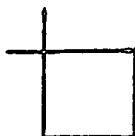
die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkinylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe, in welcher der Ring 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthält, eine Gruppe der allgemeinen Formel $R^{11}CO$, worin R^{11} ein Wasserstoffatom ist, sind, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen, gegebenenfalls substituierten, heterocyclischen Ring mit 5 oder 6 Atomen in dem Ring, der außer dem Stickstoffatom weitere Heteroatome enthalten kann, bilden,

R^5 und R^6 ,

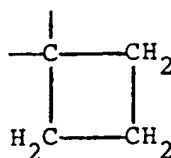
die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Trifluormethylgruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe bedeuten, oder zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, einen zweiten Benzolring, der gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bilden, oder die Substituenten des zweiten Benzolrings zusammen mit den zwei Kohlenstoffato-

men, an welche sie gebunden sind, einen weiteren Benzolring bilden, und R^7 und R^8 , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen sind, und deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

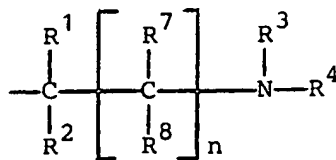
In den in dieser Beschreibung und den Ansprüchen enthaltenen Formeln bedeutet das Symbol



eine 1,1-disubstituierte Cyclobutangruppe der Formel



und $-CR^1R^2(CR^7R^8)_nNR^3R^4$ bedeutet eine Gruppe der nachfolgenden allgemeinen Formel



In den bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 0 besitzt, ist R^1 eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylmethylgruppe, in welcher der Cycloalkylring 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, oder eine Gruppe der allgemeinen Formel II, in welcher R^9 und/oder R^{10} ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom oder Methoxy bedeuten, und R^2 ein Wasserstoffatom oder Methyl. Beispiele von besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, in denen R^1 Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek.-Butyl, Isobutyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl und Phenyl ist, falls der Index n den Wert 0 besitzt und R^2 ein Wasserstoffatom ist.

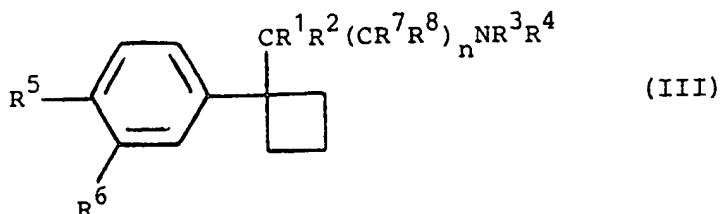
In den bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 1 besitzt, ist R^1 ein Wasserstoffatom oder Methyl, und R^2 ein Wasserstoffatom. In besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 1 besitzt, sind sowohl R^1 als auch R^2 jeweils ein Wasserstoffatom.

In bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind R^3 und/oder R^4 ein Wasserstoffatom, Methyl, Äthyl oder Formyl, oder, falls R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an welche sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, enthalten die bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I eine heterocyclische Gruppe, enthaltend 1 Stickstoffatom und 4 oder 5 Kohlenstoffatome (z.B. Pyrrolidinyll, Piperidino), die gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl(z.B. Methyl)-gruppen (z.B. durch 2 Methylgruppen substituiertes Pyrrolidinyll) substituiert ist, eine heterocycli-

sche Gruppe, enthaltend ein zweites Stickstoffatom, welches gegebenenfalls alkyliert (z.B. 4-Methylpiperazinyl) ist, oder eine heterocyclische Gruppe, enthaltend eine oder mehrere Doppelbindungen (z.B. 1,2,3,6-Tetrahydropyridinyl). In besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind R^3 und/oder R^4 ein Wasserstoffatom, Methyl, Äthyl und Formyl.

In bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind R^5 und/oder R^6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy oder Phenyl, oder R^5 und R^6 bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, einen zweiten Benzolring, der gegebenenfalls durch Halogen substituiert sein kann.

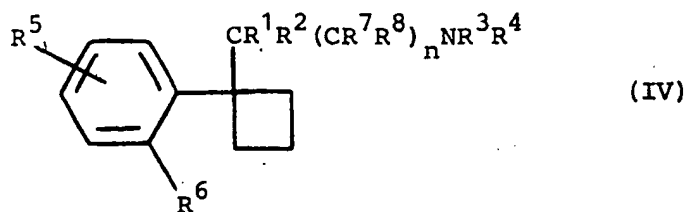
Eine erste Gruppe von bevorzugten Verbindungen wird durch die allgemeine Formel III



wiedergegeben, in welcher R^5 und R^6 die gleiche Bedeutung wie oben besitzen. In bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel III sind R^5 und R^6 , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy oder Phenyl, oder es bilden R^5 und R^6 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, einen zweiten Benzolring, der gegebenenfalls durch ein Chloratom substituiert sein kann. In besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel III

sind R^5 und/oder R^6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Jodatom, Trifluormethyl, Methyl oder Phenyl, oder es bilden R^5 und R^6 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, einen zweiten Benzolring, der gegebenenfalls durch ein Chloratom substituiert sein kann.

Eine zweite Gruppe von bevorzugten Verbindungen wird durch die nachfolgende allgemeine Formel IV



wiedergegeben, in welcher R^5 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy oder Phenyl sein kann, und worin R^6 ein Fluoratom oder Methyl ist. In besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel IV ist R^5 ein Wasserstoff- oder Chloratom.

In bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 1 besitzt, ist R^7 ein Wasserstoffatom, Methyl oder Äthyl, und R^8 ist ein Wasserstoffatom, und in besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I ist R^7 ein Wasserstoffatom oder Äthyl und R^8 ist ein Wasserstoffatom.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können als Salze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren vorliegen. Beispiele derartiger Salze umfassen Hydrochloride, Maleate, Acetate, Citrate, Fumarate, Tartrate, Succinate und Salze mit sauren Aminosäuren, wie Asparaginsäure und Glutaminsäure.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, die ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, können in verschiedenen optisch aktiven Formen vorliegen. Wenn R^1 und R^2 verschieden sind oder R^7 und R^8 verschieden sind, enthalten die Verbindungen der allgemeinen Formel I ein chirales Zentrum. Derartige Verbindungen existieren in zwei enantiomeren Formen, und die vorliegende Erfindung schließt sowohl die enantiomeren Formen als auch die Mischungen daraus ein. Wenn sowohl die Reste R^1 und R^2 , als auch die Reste R^7 und R^8 verschieden sind, enthalten die Verbindungen der allgemeinen Formel I zwei chirale Zentren, und die Verbindungen existieren in vier diastereoisomeren Formen. Die vorliegende Erfindung schließt jede dieser diastereoisomeren Formen und Mischungen daraus, ein.

Die vorliegende Erfindung umfaßt auch pharmazeutische Zubereitungen, welche eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmittel oder Träger, enthalten.

Zur therapeutischen Verwendung kann die aktive Verbindung oral, rektal, parenteral oder örtlich, vorzugsweise oral, verabreicht werden. Demzufolge können die therapeutischen Zubereitungen der vorliegenden Erfindung die Form von irgendeiner der bekannten pharmazeutischen Zubereitungen für orale, rektale, parenterale oder örtliche Verabreichung besitzen. Pharmazeutisch verträgliche Träger, die für die Verwendung in derartigen Zubereitungen geeignet sind, sind dem Fachmann auf dem Gebiete der Pharmazie bekannt. Die Zubereitungen der Erfindung können 0,1 bis 90 Gewichtsprozent der aktiven Verbindung enthalten. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden gewöhnlich in Einheitsdosis-Form hergestellt.

Zubereitungen für orale Verabreichung sind die bevorzugten Zubereitungen der Erfindung und diese sind die bekannten pharmazeutischen Formen für eine derartige Verabreichung, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Sirupe und wässrige oder ölige Suspensionen. Die zur Herstellung dieser Zubereitungen verwendeten Träger sind solche, die dem Fachmann auf dem Gebiete der Pharmazie bekannt sind. Tabletten können durch Mischen der aktiven Verbindung mit einem inerten Verdünnungsmittel, wie Calciumphosphat, in Gegenwart von zerteilenden bzw. auflösenden Mitteln, beispielsweise Maisstärke, und Gleitmitteln, beispielsweise Magnesiumstearat, und Tablettieren der Mischung nach bekannten Verfahren, hergestellt werden. Die Tabletten können in einer dem Fachmann bekannten Art und Weise formuliert werden, um eine gleichmäßige Freisetzung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung zu gewährleisten. Derartige Tabletten können, falls gewünscht, mit Hilfe bekannter Verfahren mit erst im Darm löslichen Überzügen versehen werden, beispielsweise durch Verwendung von Celluloseacetatphthalat. In ähnlicher Weise können Kapseln, zum Beispiel harte oder weiche Gelatine-kapseln, welche die aktive Verbindung mit oder ohne zugesetzte Träger enthalten, mittels herkömmlicher Verfahren hergestellt werden, und, falls gewünscht, in bekannter Weise mit erst im Darm löslichen Überzügen versehen werden. Die Tabletten und Kapseln können geeigneterweise jede 1 bis 500 mg an aktiver Verbindung enthalten. Andere Zubereitungen für orale Verabreichung umfassen beispielsweise wässrige Suspensionen, welche die aktive Verbindung in einem wässrigen Medium in Gegenwart eines nichttoxischen Suspensionsmittels, wie Natriumcarboxymethylcellulose, enthalten, und ölige Suspensionen, die eine Verbindung der vorliegenden Erfindung in einem geeigneten Pflanzenöl, beispielsweise in Erdnußöl, enthalten.

Zubereitungen der vorliegenden Erfindung, die für eine rektale Verabreichung geeignet sind, sind die bekannten pharmazeutischen Formen für eine derartige Verabreichung, zum Beispiel Suppositorien mit Kakaobutter- oder Polyäthylenglykol-Basen.

Zubereitungen der vorliegenden Erfindung, die für eine parenterale Verabreichung geeignet sind, sind die bekannten pharmazeutischen Formen für eine derartige Verabreichung, beispielsweise sterile Suspensionen in wässrigen oder öligen Medien, oder sterile Lösungen in einem geeigneten Lösungsmittel.

Zubereitungen für örtliche Verabreichung können eine Grundmasse enthalten, in welcher die pharmakologisch aktiven Verbindungen der vorliegenden Erfindung so dispergiert sind, daß die Verbindungen in Kontakt mit der Haut gehalten werden, um die Verbindungen transdermal zu verabreichen. Wahlweise können die aktiven Verbindungen in einer pharmazeutisch verträglichen Creme- oder Salbenbasis dispergiert sein.

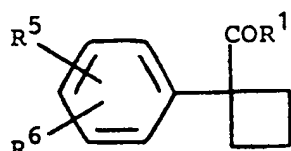
Für manche Formulierungen kann es von Vorteil sein, die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in Form von Teilchen sehr geringer Größe zu verwenden, beispielsweise wie man sie durch Mahlen in einer Strahlmühle erhält.

In den Zubereitungen der vorliegenden Erfindung kann die aktive Verbindung, falls gewünscht, mit anderen verträglichen pharmakologisch aktiven Bestandteilen vereinigt sein.

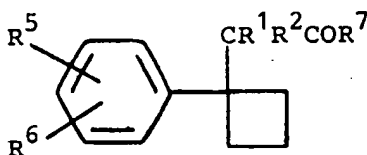
Die pharmazeutischen Zubereitungen, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten, können zur Behandlung von Depressionen bei Säugetie-

ren, einschließlich des Menschen, eingesetzt werden. Bei einer solchen Behandlung liegt die Menge der Verbindung der allgemeinen Formel I, die pro Tag verabreicht wird, im Bereich von 1 bis 1000 mg, vorzugsweise im Bereich von 5 bis 500 mg.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^4 CHO ist, können durch reduktive Amidierung von Ketonen der allgemeinen Formel V oder von Ketonen oder Aldehyden der allgemeinen Formel VI



(V)



(VI)

hergestellt werden, beispielsweise mit Formamid und Ameisensäure, oder Ammoniumformiat und Ameisensäure unter Bildung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^4 CHO und R^3 ein Wasserstoffatom ist, oder mit Formamiden der allgemeinen Formel $HCONHR^3$, worin R^3 eine Alkyl- oder Cycloalkylgruppe ist, und Ameisensäure, oder Aminen der allgemeinen Formel R^3NH_2 , worin R^3 eine Alkyl- oder Cycloalkylgruppe ist, und Ameisensäure.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^4 CHO ist, können durch Formylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden, worin R^4 ein Wasserstoffatom ist, beispielsweise durch Umsetzung mit Methylformiat.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^3 kein Wasserstoffatom und R^4 CHO ist, können durch Umsetzen von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^3 ein

Wasserstoffatom und R^4 CHO ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel R^3X , worin X eine abspaltbare Gruppe, wie beispielsweise ein Halogenatom ist, in Gegenwart einer Base hergestellt werden.

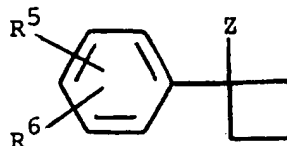
Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch reduktive Aminierung von Ketonen der allgemeinen Formel V, oder von Ketonen oder Aldehyden der allgemeinen Formel VI hergestellt werden. Beispiele von geeigneten Verfahren der reduktiven Aminierung werden nachfolgend angegeben:

- (a) Für Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^3 und R^4 Wasserstoffatome sind, durch Umsetzen des Ketons oder Aldehyds mit einem Ammoniumsalz, beispielsweise mit Ammoniumacetat und einem Reduktionsmittel, wie Natriumcyanoborhydrid,
- (b) für Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^3 Alkyl oder Cycloalkyl und R^4 ein Wasserstoffatom ist, durch Umsetzen des Ketons oder Aldehyds mit einem Amin der allgemeinen Formel R^3NH_2 und einem Reduktionsmittel, wie Natriumcyanoborhydrid,
- (c) für Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher weder R^3 noch R^4 ein Wasserstoffatom ist, oder in welcher R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterocyclischen Ring bilden, durch Umsetzen des Ketons oder Aldehyds mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^3R^4 und entweder Ameisensäure oder einem Reduktionsmittel, wie Natriumcyanoborhydrid,
- (d) für Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher einer oder beide Reste R^3 und R^4 ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl- oder eine Cycloalkylgruppe sind, oder in welcher R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterocyclischen Ring bilden, durch katalytische Hydrierung bei erhöhter Temperatur und Druck einer

Mischung des Ketons oder Aldehyds und eines Amins der allgemeinen Formel HNR^3R^4 .

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^3 und R^4 beide Alkylgruppen sind, können durch Umsetzen eines Ketons der allgemeinen Formel V, oder eines Ketons oder Aldehyds der allgemeinen Formel VI mit einem Dialkylformamid der allgemeinen Formel HCONR^3R^4 , beispielsweise in Gegenwart von Ameisensäure, hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel VII



(VII)

hergestellt werden, in welcher

- (a) Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-\text{CR}^1=\text{NOH}$, oder ein Ester oder ein Äther davon, ist, unter Bildung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 0 besitzt und R^2 , R^3 und R^4 Wasserstoffatome bedeuten;
- (b) Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-\text{CR}^1=\text{NR}^3$ (worin R^3 weder H noch eine CHO-Gruppe ist) ist, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 0 besitzt und R^2 und R^4 Wasserstoffatome sind;
- (c) Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-\text{CR}^1=\text{NY}$ ist, in welcher Y einen Metall enthaltenden Anteil darstellt, der sich von einem organometallischen Reagens ableitet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 0 besitzt und R^2 , R^3 und R^4 Wasserstoffatome sind;

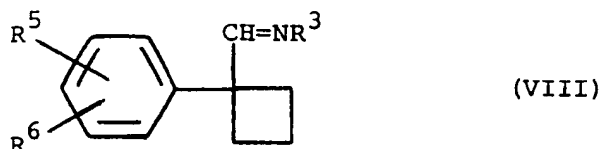
- (d) Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-CR^1R^2CN$ ist, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 1 besitzt und R^3 , R^4 , R^7 und R^8 Wasserstoffatome sind;
- (e) Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-CR^1R^2CR^7=NOH$, oder ein Ester oder ein Äther davon ist, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 1 besitzt und R^3 , R^4 und R^8 Wasserstoffatome sind;
- (f) Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-CR^1R^2CR^7=NR^3$ (worin R^3 weder ein Wasserstoffatom noch eine CHO-Gruppe ist) ist, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 1 besitzt und R^4 und R^8 Wasserstoffatome sind;
- (g) Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-CR^1R^2CR^7=NY$ ist, in welcher Y einen Metall enthaltenden Anteil bedeutet, der sich von einem organometallischen Reagens ableitet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 1 besitzt und R^3 , R^4 und R^8 Wasserstoffatome sind;
- (h) Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-CR^1R^2CONR^3R^4$ ist, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 1 besitzt und R^7 und R^8 Wasserstoffatome sind.

Geeignete Reduktionsmittel für die vorstehenden Reaktionen schließen Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Boran-dimethylsulfid-Komplex ein.

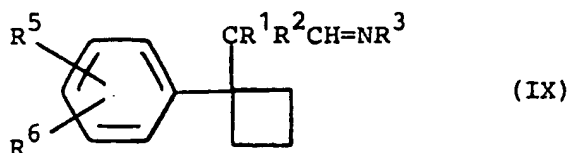
Der Rest Y in (c) und (g) der vorstehenden Aufstellung ist vorzugsweise MgBr, das sich von einem Grignard-Reagens ableitet, oder Li, das sich von einer Organolithiumverbindung ableitet.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n

den Wert 0 besitzt, können durch Umsetzen eines organometal-
lischen Reagens, beispielsweise durch Umsetzen eines Grignard-
Reagens der allgemeinen Formel R^1MgX , worin X Chlor, Brom
oder Jod ist, oder einer Organolithiumverbindung der allge-
meinen Formel R^1Li mit einem Imin der allgemeinen Formel
VIII

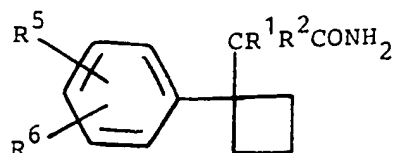


gefolgt von Hydrolyse unter Bildung eines sekundären Amins
der allgemeinen Formel I, hergestellt werden. In einer ähn-
lichen Weise können Imine der allgemeinen Formel IX

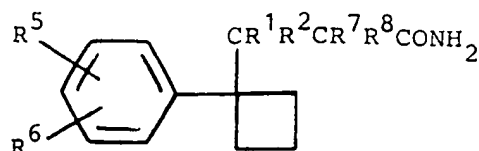


in sekundäre Amine der allgemeinen Formel I, in welcher der
Index n den Wert 1 besitzt, umgewandelt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^3 und R^4
Wasserstoffatome sind, können durch die decarboxylierende
Umlagerung, beispielsweise unter Verwendung von Jodosoben-
zol-bistrifluoracetat, oder durch eine Hofmann-Reaktion
unter Verwendung von Brom in alkalischer Lösung, von Amiden
der allgemeinen Formel X oder von Amiden der allgemeinen
Formel XI



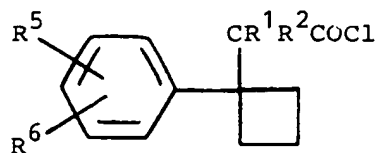
(X)



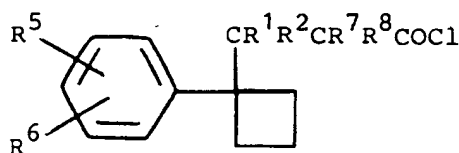
(XI)

unter Bildung von Aminen der allgemeinen Formel I, in welcher der Index n den Wert 0 beziehungsweise 1 besitzt, hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^3 und R^4 Wasserstoffatome sind, können durch decarboxylierende Umlagerung von Acylaziden in der Curtius-Reaktion hergestellt werden. Die Acylazide können beispielsweise durch Umsetzen von Säurechloriden der allgemeinen Formel XII, oder von Säurechloriden der allgemeinen Formel XIII



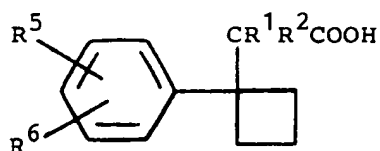
(XII)



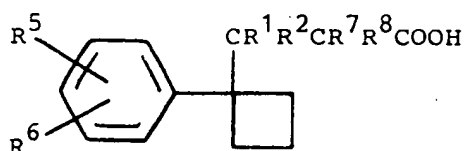
(XIII)

mit Natriumazid gebildet werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^3 und R^4 Wasserstoffatome sind, können durch eine Schmidt-Reaktion, in welcher eine Carbonsäure der allgemeinen Formel XIV, oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel XV



(XIV)



(XV)

mit Stickstoffwasserstoffsäure reagiert, hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^4 ein Wasserstoffatom ist, können durch Hydrolyse von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^4 CHO ist, beispielsweise durch Säurehydrolyse, hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^4 Methyl ist, können durch Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^4 CHO ist, beispielsweise durch Lithiumaluminiumhydrid oder durch Natrium-bis(2-methoxy-äthoxy)aluminiumhydrid, hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher einer oder beide Reste R^3 und R^4 kein Wasserstoffatom sind, können aus Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher einer oder beide Reste R^3 und R^4 Wasserstoff sind, nach Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann zur Umwandlung von primären in sekundäre oder tertiäre Amine, oder zur Umwandlung von sekundären in tertiäre Amine, bekannt sind. Nachstehend werden Beispiele von geeigneten Verfahren angegeben:

- (a) Durch Alkylieren von primären Aminen der allgemeinen Formel I unter Bildung von sekundären Aminen der allgemeinen Formel I, beispielsweise mittels eines Verfahrens, welches die Stufen des Schützens des primären Amins mit einer Schutzgruppe, wie Trifluoracetyl, Alkylieren mit einem Alkylhalogenid und Entfernen der schützenden Gruppe, beispielsweise durch Hydrolyse, einschließt;
- (b) durch Alkylieren von primären Aminen der allgemeinen Formel I, beispielsweise mit einem Alkylhalogenid, unter Bildung von tertiären Aminen der allgemeinen Formel I,

in welcher R^3 und R^4 gleich sind;

- (c) durch Alkylieren von sekundären Aminen der allgemeinen Formel I, beispielsweise mit einem Alkylhalogenid, unter Bildung von tertiären Aminen der allgemeinen Formel I, in welcher R^3 und R^4 verschieden sein können;
- (d) durch Umsetzen von primären Aminen der allgemeinen Formel I mit Natriumborhydrid und Essigsäure unter Bildung von sekundären Aminen der allgemeinen Formel I, in welcher R^3 ein Äthylrest und R^4 ein Wasserstoffatom ist;
- (e) durch Umsetzen von primären Aminen der allgemeinen Formel I mit Formaldehyd und Ameisensäure unter Bildung von tertiären Aminen der allgemeinen Formel I, in welcher sowohl R^3 als auch R^4 Methylreste sind;
- (f) durch Umsetzen von sekundären Aminen der allgemeinen Formel I, in welcher R^4 ein Wasserstoffatom ist, mit Formaldehyd und Ameisensäure unter Bildung tertiärer Amine der allgemeinen Formel I, in welcher R^4 Methyl ist;
- (g) durch Formylieren von primären Aminen der allgemeinen Formel I, beispielsweise durch Umsetzen mit Methylformiat, und Reduzieren der erhaltenen Formamide, beispielsweise mit Lithiumaluminiumhydrid, unter Bildung von sekundären Aminen der allgemeinen Formel I, in welcher R^3 Methyl und R^4 ein Wasserstoffatom ist;
- (h) durch Formylieren von sekundären Aminen der allgemeinen Formel I, beispielsweise durch Reaktion mit Methylformiat, und Reduzieren der erhaltenen Formamide, beispielsweise mit Lithiumaluminiumhydrid, unter Bildung von tertiären Aminen der allgemeinen Formel I, in welcher R^4 Methyl ist;
- (i) durch Acylieren von primären Aminen der allgemeinen Formel I, beispielsweise durch Umsetzen mit einem Acylchlorid der allgemeinen Formel $R^{12}COCl$, oder eines Anhydrids der allgemeinen Formel $(R^{12}CO)_2O$, worin R^{12} eine Alkyl-,

Alkenyl- oder Alkynylgruppe ist, und Reduzieren der erhaltenen Amide, beispielsweise mit Lithiumaluminiumhydrid, unter Bildung von sekundären Aminen der allgemeinen Formel I, in welcher $R^3 -CH_2R^{12}$ und R^4 ein Wasserstoffatom ist;

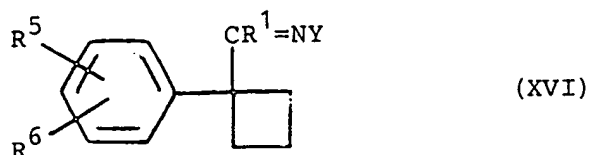
- (j) durch Acylieren von sekundären Aminen der allgemeinen Formel I, in welcher R^4 ein Wasserstoffatom ist, beispielsweise durch Umsetzen mit einem Acylchlorid der allgemeinen Formel $R^{12}COCl$, oder eines Anhydrids der allgemeinen Formel $(R^{12}CO)_2O$, in welcher R^{12} eine Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe ist, und Reduzieren der erhaltenen Amide, beispielsweise mit Lithiumaluminiumhydrid, unter Bildung von tertiären Aminen, in welchen $R^4 CH_2R^{12}$ ist;
- (k) durch Umsetzen von primären Aminen der allgemeinen Formel I mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel $R^{13}CHO$, in welcher R^{13} eine Alkylgruppe, eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe sein kann, oder eines Ketons der allgemeinen Formel $R^{14}COR^{15}$, in welcher R^{14} und R^{15} , die gleich oder verschieden sein können, eine Alkylgruppe, eine Alkenylgruppe oder eine Alkynylgruppe sind, oder R^{14} und R^{15} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen alicyclischen Ring bilden können, und Reduzieren der erhaltenen Imine oder Enamine, beispielsweise mit Natriumcyanoborhydrid, oder, falls R^{13} , R^{14} oder R^{15} nicht Alkenyl oder Alkynyl sind, durch katalytische Hydrierung unter Bildung sekundärer Amine der allgemeinen

Formel I, in welcher $R^3 R^{13}CH_2-$ bzw. $R^{14} \overset{R^{15}}{\underset{|}{CH}}-$ ist;

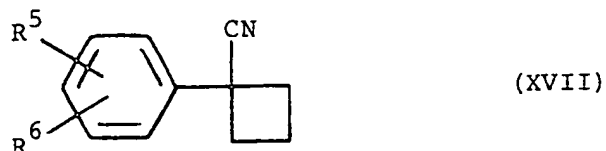
- (l) durch Umsetzen von primären Aminen der allgemeinen Formel I mit einem nicht-geminal disubstituierten Alkan, enthaltend 2 oder 3 Kohlenstoffatome zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten tragen, die beispielsweise Halogen, vorzugsweise Brom oder p-Toluolsul-

fonyloxy sein können, unter Bildung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das diese Reste gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der keine Heteroatome außer dem Stickstoffatom enthält.

Die Ketone der allgemeinen Formel V können durch Hydrolyse von Iminen der allgemeinen Formel XVI

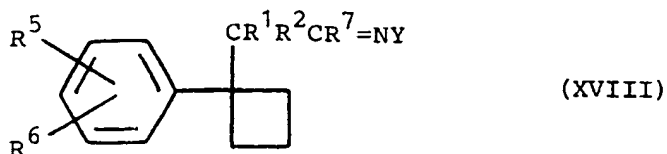


in welcher Y einen Metall enthaltenden Anteil darstellt, der sich von einem organometallischen Reagens ableitet, hergestellt werden. Die Imine der allgemeinen Formel XVI können durch Umsetzen des organometallischen Reagens mit einer Cyanoverbindung der allgemeinen Formel XVII

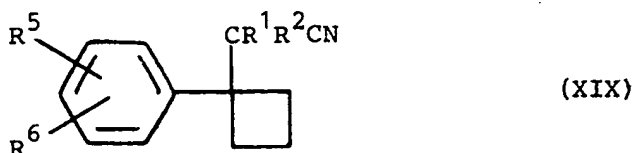


erhalten werden. Geeignete organometallische Reagentien umfassen Grignard-Reagentien der allgemeinen Formel R^1MgX , worin X Cl, Br oder J ist ($Y = MgX$) und Organolithiumverbindungen der allgemeinen Formel R^1Li ($Y = Li$).

Die Ketone der allgemeinen Formel VI können durch Hydrolyse von Iminen der allgemeinen Formel XVIII

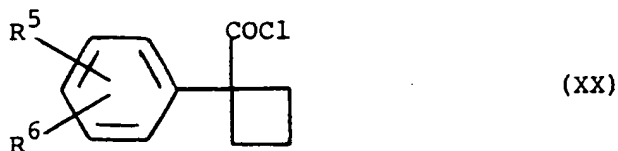


in welcher Y einen Metall enthaltenden Anteil darstellt, der sich von einem organometallischen Reagens ableitet, hergestellt werden. Die Imine der allgemeinen Formel XVIII können durch Umsetzen der organometallischen Reagentien mit Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel XIX



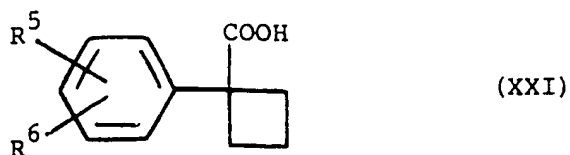
hergestellt werden. Geeignete organometallische Reagentien umfassen Grignard-Reagentien der allgemeinen Formel R^7MgX , worin X Cl, Br oder J ($Y = MgX$) bedeutet und Organolithiumverbindungen der allgemeinen Formel R^1Li ($Y = Li$).

Ketone der allgemeinen Formel V können durch Umsetzen von Carbonsäurederivaten, wie beispielsweise durch Umsetzen eines Amids oder eines Säurehalogenids, mit einem organometallischen Reagens, beispielsweise durch Umsetzen eines Säurechlorids der allgemeinen Formel XX



mit einem Grignard-Reagens der allgemeinen Formel R^1MgX , worin X Cl, Br oder J bedeutet, bei tiefen Temperaturen hergestellt

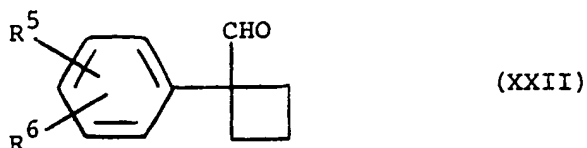
werden, oder durch Umsetzen einer Carbonsäure der allgemeinen Formel XXI



mit einem organometallischen Reagens, beispielsweise mit einer Organolithiumverbindung der allgemeinen Formel R^1Li .

Ketone der allgemeinen Formel VI können durch Umsetzen von Carbonsäurederivaten, wie beispielsweise durch Umsetzen eines Amids oder eines Säurehalogenids, mit einem organometallischen Reagens, beispielsweise durch Umsetzen eines Säurechlorids der allgemeinen Formel XII mit einem Grignard-Reagens der allgemeinen Formel R^7MgX , worin X Cl, Br oder J ist, bei tiefen Temperaturen hergestellt werden, oder durch Umsetzen einer Carbonsäure der allgemeinen Formel XIV mit einem organometallischen Reagens, beispielsweise mit einer Organolithiumverbindung der allgemeinen Formel R^7Li .

Ketone der allgemeinen Formel V, in welcher R^1 Alkyl (z.B. Methyl) ist, und Ketone der allgemeinen Formel VI, in welcher R^7 Alkyl (z.B. Methyl) ist, können durch Umsetzen eines Diazoalkans (z.B. Diazomethan) mit Aldehyden der allgemeinen Formel XXII



bzw. VI hergestellt werden.

Aldehyde der allgemeinen Formel VI können nach dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden. Nachstehend werden geeignete Verfahren beispielhaft angegeben:

- (a) Durch Reduktion von Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel XIX mit beispielsweise Di-tert.-butylaluminiumhydrid oder Di-isobutylaluminiumhydrid;
- (b) durch Reduktion von Carbonsäurederivaten, beispielsweise:
 - (I) Durch Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel VII, in welcher $Z \text{ CR}^1\text{R}^2\text{CONR}^3\text{R}^4$ ist und R^3 und R^4 kein Wasserstoffatom sind, beispielsweise unter Verwendung von Lithium-diäthoxyaluminumhydrid.
 - (II) Durch Reduktion von Amiden, gebildet durch Umsetzen von Äthylenimin mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel XII, beispielsweise unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel.
 - (III) Durch Reduktion von Säurechloriden der allgemeinen Formel XII, beispielsweise mit Lithium-tri-tert.-butoxyaluminumhydrid.
- (c) durch Umsetzen von Alkoholen (gebildet durch Reduktion von Carbonsäuren der allgemeinen Formel XIV) mit, beispielsweise, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex in Dichlormethan unter wasserfreien Bedingungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VII, in welcher Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-\text{CR}^1=\text{NOH}$ oder $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{CR}^7=\text{NOH}$ ist, oder Äther oder Ester davon, können durch Umsetzen von Hydroxylamin oder eines Äthers oder Esters davon mit Ketonen der allgemeinen Formel V bzw. Ketonen oder Aldehyden der allgemeinen Formel VI hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel VII, in welcher Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-\text{CR}^1=\text{NR}^3$ oder $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{CR}^7=\text{NR}^3$

ist, können durch Umsetzen von Aminen der allgemeinen Formel NH_2R^3 mit Ketonen der allgemeinen Formel V und Ketonen bzw. Aldehyden der allgemeinen Formel VI hergestellt werden.

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII, in welcher Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-\text{CR}^1=\text{NY}$ oder $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{CR}^7=\text{NY}$ ist, wurde bereits oben in Bezug auf Verbindungen der allgemeinen Formel XVI bzw. XVIII beschrieben.

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII, in welcher Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{CN}$ ist, wird nachstehend in Bezug auf die Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel XIX beschrieben werden.

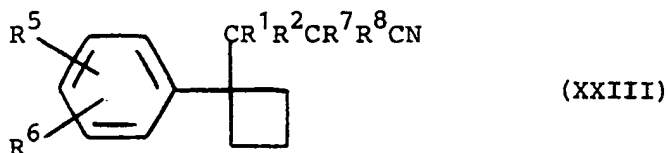
Verbindungen der allgemeinen Formel VII, in welcher Z eine Gruppe der allgemeinen Formel $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{CONR}^3\text{R}^4$ ist, können durch Umsetzung von Säurederivaten, wie Estern, oder Säurehalogeniden (beispielsweise Säurechloride der allgemeinen Formel XII) mit Aminen der allgemeinen Formel HNR^3R^4 hergestellt werden. Verbindungen der allgemeinen Formel VII, in welcher Z $\text{CR}^1\text{R}^2\text{CONH}_2$ ist, können aus Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel XIX, beispielsweise durch Hydratisierung, mit wässrigen Säuren oder durch Umsetzen mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart einer Base hergestellt werden.

Imine der allgemeinen Formeln VIII und IX können durch Umsetzen von Aminen der allgemeinen Formel R^3NH_2 mit Aldehyden der allgemeinen Formeln XXII bzw. VI hergestellt werden.

Amide der allgemeinen Formel X können durch Umsetzen von Ammoniak mit Carbonsäurederivaten, beispielsweise mit Säurechloriden der allgemeinen Formel XII, oder aus Cyanoverbin-

dungen der allgemeinen Formel XIX, beispielsweise durch Hydratisierung mit wässrigen Säuren oder durch Umsetzen mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart einer Base, hergestellt werden.

Amide der allgemeinen Formel XI können durch Umsetzen von Ammoniak mit Carbonsäurederivaten, beispielsweise mit Säurechloriden der allgemeinen Formel XIII, oder aus Cyanoverbindungen der nachstehenden allgemeinen Formel XXIII



beispielsweise durch Hydratisierung mit wässrigen Säuren oder durch Umsetzen mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart einer Base, hergestellt werden.

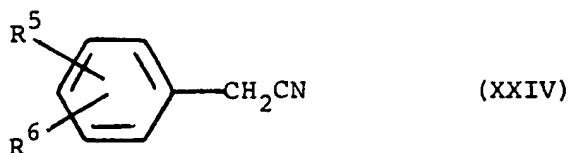
Amide der allgemeinen Formel X, in welcher R^1 und R^2 Wasserstoffatome sind, und Amide der allgemeinen Formel XI, in welcher R^7 und R^8 Wasserstoffatome sind, können aus Säurechloriden der allgemeinen Formel XX bzw. XII durch Umsetzen mit Diazomethan unter Bildung eines Diazoketons, welches sich in Gegenwart von Ammoniak und eines Katalysators, beispielsweise Silber, zu dem gewünschten Amid umlagert, hergestellt werden.

Carbonsäuren der allgemeinen Formel XIV, XV und XXI können durch Hydrolyse, beispielsweise durch Hydrolyse in Gegenwart von Basen, von Cyanoverbindungen der allgemeinen Formeln XIX, XXIII bzw. XVII hergestellt werden. Carbonsäuren der allgemeinen Formeln XIV und XV können durch Umsetzen von

Amiden der allgemeinen Formeln X bzw. XI mit salpetriger Säure hergestellt werden. Carbonsäuren der allgemeinen Formel XXI können durch Umsetzen von salpetriger Säure mit den durch Reaktion von Ammoniak mit Carbonsäurederivaten, beispielsweise mit Säurechloriden der allgemeinen Formel XX, oder durch Reaktion von Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel XVII mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart einer Base erhaltenen Amiden hergestellt werden.

Carbonsäuren der allgemeinen Formel XIV, in welcher R^1 und R^2 Wasserstoffatome sind, und Carbonsäuren der allgemeinen Formel XV, in welcher R^7 und R^8 Wasserstoffatome sind, können aus Säurechloriden der allgemeinen Formel XX bzw. XII durch Umsetzen mit Diazomethan unter Bildung eines Diazoketons, welches sich in Gegenwart von Wasser und eines Katalysators, beispielsweise Silber, unter Bildung der gewünschten Säure umlagert, hergestellt werden.

Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel XVII können durch Umsetzen der Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel XXIV



mit einem 1,3-disubstituierten Propan, beispielsweise 1,3-Dibrompropan, und einer Base, wie Natriumhydrid, hergestellt werden.

Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel XIX, in welcher R^1 und R^2 Wasserstoffatome sind, können von Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel XVII, beispielsweise durch die

nachfolgend aufgeführten Umsetzungsreihen, erhalten werden:

- (a) Hydrolyse der Cyanogruppe unter Bildung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel XXI;
- (b) Reduktion der Carbonsäure, beispielsweise mit Lithiumaluminiumhydrid oder Boran-dimethylsulfid-Komplex, unter Bildung des entsprechenden Alkohols;
- (c) Ersatz der Hydroxygruppe des Alkohols durch eine abspaltbare Gruppe, beispielsweise eine p-Toluolsulfonyloxygruppe, und
- (d) Ersatz der abspaltbaren Gruppe durch eine Cyanogruppe.

In einer ähnlichen Weise können Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel XXIII aus Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel XIX hergestellt werden. Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel XIX, in welcher einer oder beide Reste R^1 und R^2 kein Wasserstoffatom sind, können aus den entsprechenden Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel XIX, in welcher R^1 und/oder R^2 Wasserstoffatome sind, beispielsweise durch Alkylierung mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base, wie Lithiumdiisopropylamid, hergestellt werden.

Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel XIX, in welcher R^2 ein Wasserstoffatom ist, können ebenfalls durch Umsetzen von Ketonen der allgemeinen Formel V oder eines Aldehyds der allgemeinen Formel XXII mit einem Reagens zur Einführung einer Cyanogruppe, wie p-Toluolsulfonylmethylisocyanid, hergestellt werden. In einer ähnlichen Weise können Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel XXIII aus Aldehyden oder Ketonen der allgemeinen Formel VI erhalten werden.

Säurechloride der allgemeinen Formeln XX, XII und XIII können durch Umsetzen von Carbonsäuren der allgemeinen Formeln XXI, XIV bzw. XV mit beispielsweise Thionylchlorid hergestellt werden.

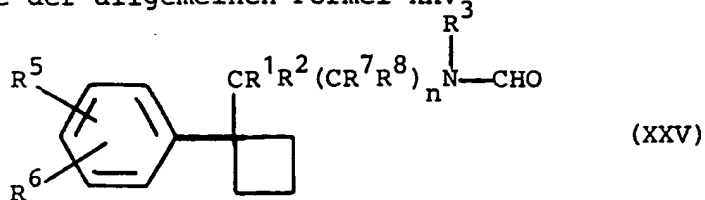
Aldehyde der allgemeinen Formel XXII können nach dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden. Nachstehend werden einige geeignete Verfahren als Beispiele aufgeführt:

- (a) Durch Reduktion von Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel XVII mit beispielsweise Di-tert.-butylaluminiumhydrid oder Di-isobutylaluminiumhydrid;
- (b) durch Reduktion von Carbonsäurederivaten, beispielsweise
 - (I) durch Reduktion von tertiären Amiden, gebildet durch die Reaktion von sekundären Aminen mit Säurechloriden der allgemeinen Formel XX, zum Beispiel unter Verwendung von Lithiumdiäthoxyaluminiumhydrid als Reduktionsmittel, falls das sekundäre Amin ein Dialkylamin ist, oder unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel, falls das sekundäre Amin Äthylenimin ist,
 - (II) durch Reduktion von Säurechloriden der allgemeinen Formel XX, beispielsweise mit Lithium-tri-tert.-butoxyaluminiumhydrid;
- (c) durch Oxidation von Alkoholen (hergestellt durch Reduktion von Carbonsäuren der allgemeinen Formel XXI) mit, beispielsweise, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex in Dichlormethan unter wasserfreien Bedingungen.

Ketone der allgemeinen Formel V (ausgenommen diejenigen, in welchen R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoffatom und R^1 Methyl oder Äthyl ist), Ketone der allgemeinen Formel VI und Aldehyde der allgemeinen Formel VI (ausgenommen diejenigen, in welchen R^1 , R^2 , R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoffatom sind), die Verbindungen der allgemeinen Formel VII (ausgenommen diejenigen, in welchen $Z = CR^1 = NY$ und R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoffatom und R^1 Methyl und Äthyl ist), die Imine der allgemeinen Formel VIII (ausgenommen diejenigen, in welchen R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoffatom ist), IX, XVI

(ausgenommen diejenigen, in welchen R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoffatom und R^1 Methyl oder Äthyl ist) und XVIII, die Amide der allgemeinen Formeln X und XI, die Carbonsäuren der allgemeinen Formel XIV (ausgenommen diejenigen, in welchen R^1 , R^2 , R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoffatom sind) und XV, die Cyanoverbindungen der allgemeinen Formeln XIX und XXIII und die Säurechloride der allgemeinen Formel XII (ausgenommen diejenigen, in welchen R^1 , R^2 , R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoffatom sind) und XIII, die hier als Zwischenprodukte beschrieben werden, sind neue Verbindungen. Einige der Cyanoverbindungen der allgemeinen Formeln XVII und XXIV sind neue Verbindungen. Derartige neue Verbindungen stellen einen weiteren Gegenstand der vorliegenden Erfindung dar.

Neue Formamide der allgemeinen Formel XXV₃



werden hier als Zwischenprodukte in der Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I beschrieben, und derartige neue Formamide stellen einen weiteren Gegenstand der vorliegenden Erfindung dar.

Die therapeutische Aktivität der Verbindungen der allgemeinen Formel I wird durch Bestimmung der Fähigkeit der Verbindungen, die hypothermischen Wirkungen von Reserpin in der folgenden Weise umzukehren, angezeigt. Männliche Mäuse des Charles River-CD1-Stamms im Gewicht zwischen 18 und 30 g wurden in Gruppen zu fünf aufgeteilt und mit Futter und Wasser ad libitum versorgt. Nach 5 Stunden wurde die Körpertemperatur einer jeden Maus oral bestimmt und den Mäusen intra-

peritoneal Reserpin (5 mg/kg) in Lösung in entionisiertem Wasser, das Ascorbinsäure (50 mg/ml) enthielt, injiziert. Die Menge an injizierter Flüssigkeit betrug 10 ml/kg Körpergewicht. 9 Stunden nach dem Beginn des Versuchs wurde das Futter abgesetzt, jedoch Wasser auch weiterhin ad libitum gegeben. 24 Stunden nach Beginn des Versuchs wurden die Temperaturen der Mäuse bestimmt und den Mäusen die zu untersuchende Verbindung, suspendiert in einer 0,25%igen Lösung von Hydroxyäthylcellulose (im Handel unter dem Handelsnamen Cellosize QP 15000; Firma Union Carbide) in entionisiertem Wasser bei einem Dosisvolumen von 10 ml/kg Körpergewicht verabreicht. 3 Stunden später wurden die Temperaturen von allen Mäusen erneut gemessen. Der Prozentsatz der Umkehr der durch Reserpin induzierten Abnahme der Körpertemperatur wird dann nach der nachstehenden Formel berechnet:

$$\frac{(\text{Temperatur nach } 27 \text{ h} - \text{Temperatur nach } 24 \text{ h})}{(\text{Temperatur nach } 5 \text{ h} - \text{Temperatur nach } 24 \text{ h})} \times 100$$

Der Mittelwert für jede Gruppe von fünf Mäusen wurde bei mehreren Dosisraten bestimmt, um es zu ermöglichen, einen Wert für die mittlere Dosis zu erhalten, die eine 50%ige Umkehr (ED_{50}) bewirkt. Alle Verbindungen, welche die Endprodukte der nachstehenden Beispiele sind, lieferten Werte für die ED_{50} von 30 mg/kg oder weniger. Es ist dem Fachmann ganz allgemein bekannt, daß dieser Test als Hinweis auf Verbindungen angesehen wird, die eine antidepressive Aktivität in der Humanmedizin aufweisen.

In der nachstehenden Tabelle I sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I aufgeführt, die nach dem vorstehenden Test einen Wert für die ED_{50} von 10 mg/kg oder weniger ergaben.

T a b e l l e I

1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid,
 N-Methyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid,
 N,N-Dimethyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid,
 1-[1-(4-Jodphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid,
 N-Methyl-1-[1-(4-jodphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid,
 N,N-Dimethyl-1-[1-(4-jodphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid,
 N-Methyl-1-[1-(2-naphthyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid,
 N,N-Dimethyl-1-[1-(4-chlor-3-trifluormethylphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid,
 1-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid,
 N-Methyl-1-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid,
 N,N-Dimethyl-1-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid,
 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid,
 N-Methyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid,
 N,N-Dimethyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid,
 1-[1-(4-Biphenylyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid,
 N,N-Dimethyl-1-[1-(4-biphenylyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid,
 1-[1-(4-Chlor-3-fluorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid,
 N-Formyl-1-[1-(4-chlor-3-fluorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin,

1-[1-(3-Chlor-4-methylphenyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid,
N-Formyl-1-[1-phenylcyclobutyl]-butylamin,
1-[1-(3-Trifluormethylphenyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid,
1-[1-(Naphth-2-yl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid,
1-[1-(6-Chlornaphth-2-yl)-cyclobutyl]-butylamin,
N-Methyl-1-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-2-methylpropylamin.Hydrochlorid,
1-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-pentylamin.Hydrochlorid,
N-Methyl-1-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-pentylamin.Hydrochlorid,
N,N-Dimethyl-1-[1-phenylcyclobutyl]-3-methylbutylamin.Hydrochlorid,
1-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-3-methylbutylamin.Hydrochlorid,
N-Methyl-1-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-3-methylbutylamin.Hydrochlorid,
N,N-Dimethyl-1-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-3-methylbutylamin.Hydrochlorid,
N-Formyl-1-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-3-methylbutylamin,
N,N-Dimethyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-3-methylbutylamin.Hydrochlorid,
N-Methyl-1-[1-(naphth-2-yl)-cyclobutyl]-3-methylbutylamin.Hydrochlorid,
N-Methyl-1-[1-(3,4-dimethylphenyl)-cyclobutyl]-3-methylbutylamin.Hydrochlorid,
[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-(cyclopropyl)methylamin.Hydrochlorid,
N-Methyl-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-(cyclopentyl)methylamin.Hydrochlorid,
[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-(cyclohexyl)methylamin.Hydrochlorid,

N-Methyl-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-(cyclohexyl)methyl-
amin.Hydrochlorid,
[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-(cyclohexyl)methylamin.
Hydrochlorid,
N-Methyl-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-(cyclohexyl)me-
thylamin.Hydrochlorid,
[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-(cyclohexyl)methylamin.Hydro-
chlorid,
1-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-2-cyclopropyläthylamin.Hy-
drochlorid,
N,N-Dimethyl-1-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-2-cyclohexyl-
äthylamin.Hydrochlorid,
 α -[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-benzylamin.Hydrochlorid,
N-Methyl- α -[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-benzylamin.Hydro-
chlorid,
1-[1-(4-Chlor-2-fluorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin,
N,N-Dimethyl-1-[1-(4-chlor-2-fluorphenyl)-cyclobutyl]-butyl-
amin.Hydrochlorid,
1-[[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-methyl]-propylamin.Hy-
drochlorid,
N,N-Dimethyl-1-[[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-methyl]-
propylamin.Hydrochlorid,
N,N-Dimethyl-2-[1-(4-jodphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydro-
chlorid,
N-Äthyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydro-
chlorid,
N,N-Diäthyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.
Hydrochlorid.

Die Erfindung wird nun durch die nachfolgenden Beispiele
näher erläutert, die aber lediglich beispielhaft sein sollen.
Alle Verbindungen wurden durch herkömmliche analytische Ver-
fahren gekennzeichnet und ergaben zufriedenstellende Elemen-

taranalysen. Alle Schmelz- und Siedepunkte sind in Celsiusgraden angegeben.

B e i s p i e l 1

Eine Lösung von 3,4-Dichlorbenzylcyanid (25 g) und 1,3-Dibrompropan (15 ml) in trockenem Dimethylsulfoxid (150 ml) wurde tropfenweise unter Stickstoff zu einer gerührten Mischung von Natriumhydrid (7,5 g), das in Mineralöl (7,5 g) dispergiert war, und Dimethylsulfoxid (200 ml) bei einer Temperatur im Bereich von 30° bis 35°C zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt und Propan-2-ol (8 ml) und anschließend Wasser (110 ml) tropfenweise zugesetzt. Die Mischung wurde durch eine unter dem Handelsnamen CELITE auf dem Markt befindliche Diatomeenerde filtriert und der feste Rückstand mit Äther gewaschen. Die Ätherschicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Destillation wurde 1-(3,4-Dichlorphenyl)-1-cyclobutancarbonitril (Siedepunkt: 108° bis 120°C bei 0,15 mm Hg) isoliert. Diese Arbeitsweise ist eine Modifikation des von Butler und Pollatz (J.Org.Chem., Vol. 36, No. 9, 1971, Seite 1308) beschriebenen Verfahrens.

Das vorstehend hergestellte 1-(3,4-Dichlorphenyl)-1-cyclobutancarbonitril (21,7 g) wurde in trockenem Äther (50 ml) gelöst und die Lösung unter Stickstoff zu dem Reaktionsprodukt von gasförmigem Methylbromid mit Magnesiumdrehspänen (3,9 g) in trockenem Äther (150 ml) zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt und dann 2 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Es wurde zerstoßenes Eis und anschließend konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (100 ml) zugesetzt und die Mischung 2 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Die Ätherschicht wurde abgetrennt, mit Wasser und wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man

erhielt nach Destillation 1-Acetyl-1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutan (Siedepunkt: 108° bis 110° bei 0,2 mm Hg).

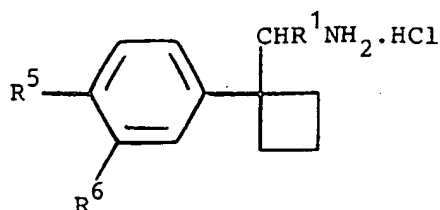
Das vorstehend hergestellte 1-Acetyl-1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutan (9,1 g), Formamid (6,5 ml) und 98%ige Ameisensäure (3 ml) wurden 16 Stunden lang auf 180°C erhitzt und man erhielt N-Formyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin. Es wurde konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (20 ml) zugesetzt und die Mischung unter Rückfluß 3 Stunden lang erhitzt. Die Lösung wurde dann gekühlt, mit Äther gewaschen und Natriumhydroxid-Lösung zugegeben. Das Produkt wurde mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Destillation wurde 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin (Siedepunkt: 112° bis 118° bei 0,2 mm Hg) isoliert. Das Amin wurde in Propan-2-ol und konzentrierter Chlorwasserstoffsäure gelöst und die Lösung zur Trockene eingedampft. Man erhielt 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 185° bis 195°C). (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Methyl}$; R^2, R^3 und $R^4 = \text{H}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = 3\text{-Cl}$).

Beispiel 1a

Die Herstellung von N-Formyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin (Schmelzpunkt: 124° bis 125°C) (Beispiel 1(a)- Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Methyl}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{CHO}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$ und $R^6 = 3\text{-Cl}$) gemäß der vorstehenden Beschreibung wurde wiederholt und das Produkt durch Kühlen der Reaktionsmischung und Sammeln des festen Produkts durch Filtration isoliert. Das Formamid wurde dann durch konzentrierte Chlorwasserstoffsäure in technischem Brennspritus hydrolysiert und man erhielt das Hydrochloridsalz von 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.

Die nachstehend aufgeführten Verbindungen wurden in einer ähnlichen Weise, wie vorstehend in Beispiel 1a beschrieben, hergestellt. Die Bedingungen für die Hydrolyse der Formamide,

die durch geeignete Verfahren isoliert wurden, sind in den Fußnoten angegeben.



| Bsp. | R ¹ | R ⁵ | R ⁶ | Kp. (freie Base) | Fp. des HCl-Salzes | Fußnote |
|------|----------------|----------------|-----------------|------------------|--------------------|---------|
| 1(b) | Methyl | Cl | H | 107°/1,2 mm Hg | | A |
| 1(c) | n-Butyl | Cl | H | | 138-139° | B |
| 1(d) | Methyl | J | H | | 205-207° | C |
| 1(e) | Methyl | Cl | CF ₃ | | 216-217° | D |

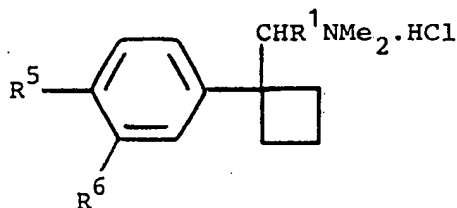
- A Wässrige HCl/technischer Brennspritus.
- B Das 1-Valeryl-1-(4-chlorphenyl)-cyclobutan wurde in Tetrahydrofuran hergestellt. Die Hydrolyse wurde unter Verwendung von konzentrierter HCl/technischer Brennspritus durchgeführt.
- C Konzentrierte HCl/Diäthylenglykoldimethyläther (in einer ähnlichen Weise, wie sie später in Beispiel 12 beschrieben wird).
- D Konzentrierte HCl/technischer Brennspritus.

Beispiel 2

Das Produkt von Beispiel 1 (4,04 g), Wasser (0,5 ml) und 98%iger Ameisensäure (3,6 ml) wurden miteinander unter Kühlung gemischt. 37 bis 40 % wässriger Formaldehyd (3,8 ml) wurde zugegeben und die Lösung 5 Stunden lang auf 85° bis

95°C erhitzt. Die Lösung wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert und das Wasser durch wiederholte Zugabe von Propan-2-ol mit nachfolgendem Eindampfen im Vakuum entfernt. Kristalle von N,N-Dimethyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 211 bis 213°C) (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Methyl}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3, R^4 = \text{Methyl}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = 3\text{-Cl}$) wurden isoliert.

Die Verbindungen der Beispiele 1(b) und 1(d) wurden in die nachstehend angegebenen Verbindungen in einer ähnlichen Weise, wie sie vorstehend beschrieben wurde, überführt.



| Bsp. | Ausgangsmaterial | R^1 | R^5 | R^6 | Fp. des HCl-Salzes | Kp. der freien Base |
|------|------------------|--------|-------|-------|--------------------|---------------------|
| 2(a) | 1(b) | Methyl | Cl | H | | 98-100°/0,5 mm |
| 2(b) | 1(d) | Methyl | J | H | 260-261° | |

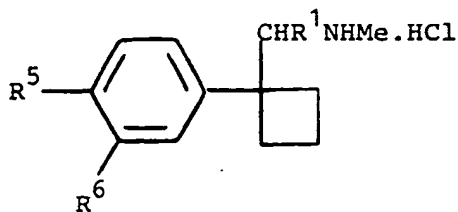
Beispiel 3

In einer ähnlichen Weise, wie sie oben in den Beispielen 1 und 2 beschrieben wird, wurde N,N-Dimethyl-1-[1-(4-biphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 196° bis 197°C) hergestellt. (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Methyl}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3, R^4 = \text{Methyl}$; $R^5 = 4\text{-Phenyl}$ und $R^6 = \text{H}$).

B e i s p i e l 4

1-Acetyl-1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutan (15 g), hergestellt, wie in Beispiel 1 beschrieben, N-Methylformamid (47,5 ml), 98%ige Ameisensäure (10,3 ml) und eine 25%ige wässrige Lösung von Methylamin (1,5 ml) wurden gemischt und unter Rühren 8 Stunden lang auf 170° bis 180° erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde gewaschen, getrocknet und eingedampft, wodurch man ein hellgelbes Öl erhielt, das unter Rückfluß mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (50 ml) 2 Stunden lang erhitzt wurde. Technischer Brennspritus (IMS) (50 ml) wurde zugegeben und die Mischung unter Rückfluß 16 Stunden lang erhitzt. Die Mischung wurde dann auf 0°C abgekühlt und der weiße Niederschlag durch Filtration gesammelt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Das Produkt, N-Methyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid, hatte einen Schmelzpunkt von 254° bis 256°C (Formel I: n = 0; R¹ = Methyl; R² = H; R³ = Methyl; R⁴ = H; R⁵ = 4-Cl und R⁶ = 3-Cl).

In einer ähnlichen Weise, wie oben beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt:



| Bsp. | R ¹ | R ⁵ | R ⁶ | Kp. des Amins | Fp. des HCl-Salzes | Fuß- note |
|------|----------------|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|--------------|
| 4(a) | Methyl | Cl | H | 98-100°/0,15 mm | 240-241° | |
| 4(b) | Methyl | H | Cl | | 269-272° | |
| 4(c) | Methyl | Br | H | 96-98°/0,1 mm | | |
| 4(d) | Methyl | H | Br | | 251-255° | |
| 4(e) | Methyl | CF ₃ | H | | 219-221° | |
| 4(f) | Methyl | H | CF ₃ | | 225-228° | |
| 4(g) | Methyl | -(CH = CH) ₂ - | | | 254-257° | |
| 4(h) | Methyl | Cl | CF ₃ | | 198-200° | |
| 4(i) | Äthyl | Cl | H | | 238-240° | |
| 4(j) | Propyl | Cl | H | | 228-229° | A |
| 4(k) | Butyl | Cl | H | | 152-153° | A |
| 4(l) | Methyl | J | H | | 242-243° | |

A Das Ausgangsketon wurde in Tetrahydrofuran als Reaktionslösungsmittel anstelle von Äther hergestellt.

Beispiel 5

Eine Mischung aus 70 % wässrigem Äthylamin (50 ml) und Wasser (100 ml) wurde allmählich mit einer Mischung aus 98 % Ameisensäure (50 ml) und Wasser (100 ml) unter Bildung einer neutralen Lösung gemischt, die bei 100°C/100 mm Hg so lange eingedampft wurde, bis 180 ml Wasser übergegangen waren. Der Rückstand wurde auf 140°C erhitzt und 1-Acetyl-1-(4-chlorphenyl)-cyclobutan (10,4 g), hergestellt in einer ähnlichen Weise, wie dies in Beispiel 1 für 1-Acetyl-1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutan beschrieben wurde, und 98 % Ameisensäure (10 ml) zugegeben. Die Mischung wurde auf einem Ölbad 16 Stunden lang auf eine Temperatur von 180° bis 200°C erhitzt. Die Mischung wurde so lange destilliert, bis eine Innentem-

peratur von 170°C erreicht worden war und diese Temperatur wurde 2 Stunden lang aufrechterhalten. Irgendwelches flüchtige Material wurde durch Destillation bei 160°C/20 mm Hg entfernt und der Rückstand unter Rückfluß mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (15 ml) und technischem Brennspritus (IMS) (15 ml) 3 Stunden lang erhitzt. Der IMS wurde in einem Rotationsverdampfer abgedampft und der Rückstand mit Äther gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Natriumhydroxid auf einen p_H -Wert von 12 gebracht und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde getrocknet und lieferte nach Eindampfen einen Rückstand, der mit wässriger Chlorwasserstoffsäure behandelt N-Äthyl-1-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid lieferte (Schmelzpunkt: 203° bis 205°) (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Methyl}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{Äthyl}$; $R^4 = \text{H}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = \text{H}$).

B e i s p i e l 6

1-(4-Chlorphenyl)-1-cyclobutancarbonitril (15 g), hergestellt in einer ähnlichen Weise wie das 1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutancarbonitril von Beispiel 1, in trockenem Äther (50 ml) wurde zu dem Reaktionsprodukt aus Magnesiumdrehspänen (3,18 g) und Propylbromid (15,99 g) in trockenem Äther (50 ml) zugegeben. Der Äther wurde durch Tetrahydrofuran ersetzt und die Mischung unter Rühren und unter Rückfluß 18 Stunden lang erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt und Eis und anschließend konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (52 ml) zugesetzt. Die erhaltene Mischung wurde unter Rückfluß 10 Stunden lang gerührt und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt lieferte einen Rückstand, aus welchem 1-Butyryl-1-(4-chlorphenyl)-cyclobutan herausdestillierte (Siedepunkt: 106° bis 108°/0,3 mm Hg).

Eine Mischung des wie oben beschrieben hergestellten Ketons

(21 g) und 98%ige Ameisensäure (6 ml) wurden im Verlaufe von 1 1/2 Stunden zu Formamid (15 ml) bei 160°C zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Temperatur auf 180° bis 185°C erhöht und in diesem Bereich 5 Stunden lang gehalten. Die Mischung wurde abgekühlt und mit Chloroform extrahiert, wodurch man einen dicken Gummi erhielt, der beim Erhitzen mit Petroläther (Siedepunkt: 60° bis 80°) einen farblosen Feststoff lieferte, der aus Petroläther (Siedepunkt: 60° bis 80°) umkristallisiert N-Formyl-1-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin ergab (Schmelzpunkt: 97,5° bis 98,5°C); (Formel I: n = O; R¹ = Propyl; R² = H; R³ = H; R⁴ = CHO; R⁵ = 4-Cl; R⁶ = H).

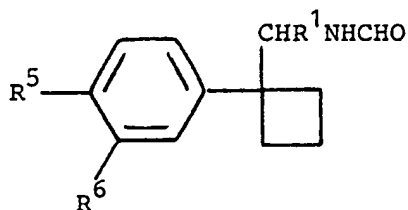
B e i s p i e l 7

Eine Lösung von 1-(3,4-Dichlorphenyl)-1-cyclobutancarbo-
nitril, hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben, (35,2 g)
in Äther (100 ml) wurde zu einer Lösung von Propylmagnesium-
bromid, hergestellt durch Umsetzung von Propylbromid (32 g)
mit Magnesiumdrehspänen (6,36 g) in Äther (100 ml), zugege-
ben. Der Äther wurde durch trockenes Toluol ersetzt und die
Mischung unter Rückfluß 1 Stunde lang erhitzt. Dann wurde
Wasser (200 ml) und anschließend konzentrierte Chlorwasser-
stoffsäure (120 ml) zugesetzt und die Mischung unter Rück-
fluß 1 Stunde lang erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit
Äther extrahiert und nach Waschen und Trocknen des Extrak-
tes erhielt man einen Rückstand, aus welchem 1-Butyryl-1-
(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutan (Siedepunkt: 120° bis 128°C
bei 0,25 mm Hg) destillierte.

Das wie oben beschriebene Keton (37,0 g) und 98%ige Ameisen-
säure (9 ml) wurden zu Formamid (23,5 ml) bei 170°C zugege-
ben und die Temperatur 5 Stunden lang auf 175° bis 180°C
gehalten. Ein weiterer Anteil an Ameisensäure (4,5 ml) wurde

zugegeben und die Mischung auf 175° bis 180°C weitere 15 Stunden lang gehalten. Die Mischung wurde mit Äther extrahiert, der nach Eindampfen ein dickes Öl ergab, das aus Petroläther (Siedepunkt: 60° bis 80°) N-Formyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin mit einem Schmelzpunkt von 103° bis 105°C lieferte; (Formel I: $n = 0$; $R^1 =$ Propyl; $R^2 = H$; $R^3 = H$; $R^4 = CHO$; $R^5 = 4-Cl$ und $R^6 = 3-Cl$).

In einer ähnlichen Weise, wie vorstehend beschrieben, wurden die nachfolgenden Verbindungen erhalten:



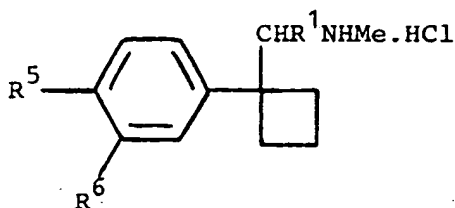
| Beispiel | R^1 | R^5 | R^6 | Fp. (°C) |
|----------|----------|-------|-------|----------|
| 7(a) | Isobutyl | Cl | H | 110-112° |
| 7(b) | Propyl | Cl | F | 115-116° |
| 7(c) | Phenyl | Cl | H | 94-96° |
| 7(d) | Propyl | H | H | 98-102° |

Beispiel 8

Das Produkt von Beispiel 7 (4,0 g) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (25 ml) rasch zu einer gerührten Mischung von Lithiumaluminiumhydrid (1,4 g) in trockenem Tetrahydrofuran (25 ml) unter Stickstoff zugegeben. Die Mischung wurde unter Rückfluß 5 Stunden lang erhitzt und dann abgekühlt. Wasser (15 ml) und anschließend 10 % Natriumhydroxid-Lösung (3 ml) wurden zugesetzt und die Mischung durch Diatomeenerde (im

Handel unter dem Handelsnamen CELITE erhältlich) filtriert. Das Produkt wurde in Äther aufgenommen, zurück in 5n-Chlorwasserstoffsäure extrahiert, die wässrige Schicht basisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt lieferte ein Öl, das nach Auflösung in Propan-2-ol (5 ml) mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure auf einen p_H -Wert von 2 eingestellt wurde. Das Eindampfen der erhaltenen Lösung lieferte einen weißen Feststoff, der gesammelt, mit Aceton gewaschen und getrocknet wurde. Das Produkt war N-Methyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid und hatte einen Schmelzpunkt von 234° bis 235°C (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Propyl}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{Methyl}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$ und $R^6 = 3\text{-Cl}$).

In einer ähnlichen Weise, wie vorstehend beschrieben, wurden die nachstehenden Verbindungen hergestellt:



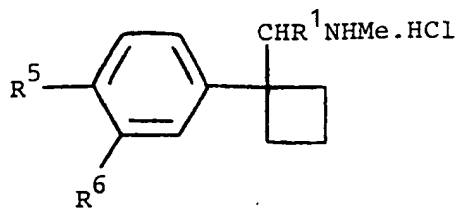
| Beispiel | R^1 | R^5 | R^6 | Fp. ($^{\circ}\text{C}$) |
|----------|--------|-------|-------|----------------------------|
| 8(a) | Phenyl | Cl | H | $275\text{--}278^{\circ}$ |
| 8(b) | Propyl | Cl | H | $223\text{--}228^{\circ}$ |

Beispiel 9

Das Produkt von Beispiel 7 (10 g) wurde in Äther (50 ml) gelöst zu einer 70%igen Toluol-Lösung von Natrium-bis(2-meth-

oxyäthoxy)-aluminiumhydrid, im Handel unter dem Handelsnamen Red-al erhältlich, (40 ml) bei einer Temperatur im Bereich von 25° bis 30°C zugegeben. Die Mischung wurde bei dieser Temperatur 4 Stunden lang gerührt. Wasser (25 ml) wurde tropfenweise unter Kühlung zugegeben und die Mischung durch Diatomeenerde (CELITE) filtriert. Wässriges NaOH wurde zugesetzt und eine Ätherextraktion durchgeführt. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen und mit 5n-Chlorwasserstoffsäure zurückextrahiert. An der Grenzfläche trat ein weißer Feststoff (Schmelzpunkt 232° bis 235°C) auf, der gesammelt wurde. Es wurde eine Base zu der wässrigen Phase zugesetzt und eine weitere Ätherextraktion durchgeführt. Eindampfen des Ätherextraktes lieferte ein Öl, dessen Lösung in Propan-2-ol (5 ml) mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure auf einen p_H -Wert von 2 eingestellt wurde. Eindampfen bis zur Trockene lieferte einen weißen Feststoff (Schmelzpunkt 233° bis 236°C). Die erhaltenen weißen Feststoffe wurden vereinigt und aus Propan-2-ol umkristallisiert. Man erhielt N-Methyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 236° bis 237°C); (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Propyl}$; $R^2 = H$; $R^3 = H$; $R^4 = \text{Methyl}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$ und $R^6 = 3\text{-Cl}$).

In einer ähnlichen Weise, wie oben beschrieben, wurden die nachfolgenden Verbindungen hergestellt. Wenn das Formyl-Ausgangsmaterial in Äther unlöslich war, wurde eine Lösung des Reduktionsmittels zu einer gerührten Suspension der Formylverbindung zugegeben. Mit zunehmender Größe der Gruppe R^1 nimmt die Löslichkeit der Hydrochloridsalze der gewünschten Verbindungen in der wässrigen Phase ab und in der organischen Phase zu, so daß in der Isolierungsstufe geeignete Modifizierungen durchgeführt werden müssen, die jedoch dem Fachmann bekannt sind.



| Beispiel | R ¹ | R ⁵ | R ⁶ | Fp. (°C) |
|----------|-----------------|---------------------------|-----------------|----------|
| 9 (a) | Isopropyl | Cl | H | 257-259° |
| 9 (b) | sek.-Butyl | Cl | H | 209-212° |
| 9 (c) | Isobutyl | Cl | H | 225-233° |
| 9 (d) | Cyclopentyl | Cl | H | 252-256° |
| 9 (e) | n-Hexyl | Cl | H | 117-118° |
| 9 (f) | 4-Methoxyphenyl | Cl | H | 264-266° |
| 9 (g) | 3-Methoxyphenyl | Cl | H | 254-255° |
| 9 (h) | 2-Methoxyphenyl | Cl | H | 149-153° |
| 9 (i) | Cyclohexyl | Cl | H | 170-172° |
| 9 (j) | Isobutyl | -(CH = CH) ₂ - | | 256-259° |
| 9 (k) | Cyclohexyl | Cl | Cl | 223-224° |
| 9 (l) | Isobutyl | CH ₃ | CH ₃ | (1) |
| 9 (m) | Propyl | OCH ₃ | H | 173-175° |
| 9 (n) | Methyl | Phenyl | H | 116-118° |

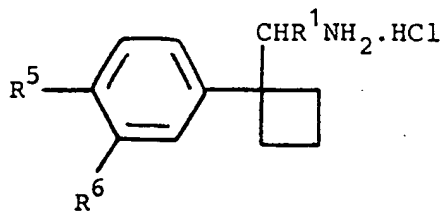
(1) Siedepunkt der freien Base >150° bei 1,0 mm Hg.

Beispiel 10

Das Produkt von Beispiel 7 (4 g), Diäthylenglykoldimethyl-äther (25 ml), Wasser (10 ml) und konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (10 ml) wurden gemischt und unter Rückfluß 9 Stunden lang erhitzt. Die Lösung wurde mit Äther gewaschen und wässriges NaOH zugegeben, bevor eine Ätherextraktion durchgeführt wurde. Der Ätherextrakt wurde mit Kochsalz-Lösung

und Wasser gewaschen und lieferte nach dem Eindampfen ein Öl. Das Öl (3,19 g) wurde in einer Mischung von Propan-2-ol (4 ml) und Äther (20 ml) gelöst und konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (1,5 ml) zugesetzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Wiederholte Auflösung in technischem Brennspritus und Eindampfen im Vakuum lieferte ein Gummi, das sich beim Erwärmen im Vakuum verfestigte. Das Produkt wurde aus Petroläther (Siedepunkt: 100 bis 120°C) umkristallisiert und hatte einen Schmelzpunkt von 201° bis 203°C. Das Produkt war 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Propyl}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3, R^4 = \text{H}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$ und $R^6 = 3\text{-Cl}$).

In einer ähnlichen Weise, wie oben beschrieben, wurden die nachstehenden Verbindungen hergestellt. Mit zunehmender Größe der Gruppe R^1 nimmt die Löslichkeit der Hydrochloridsalze der gewünschten Verbindungen in der wässrigen Phase ab und in der organischen Phase zu, so daß in der Isolierungsstufe geeignete Modifizierungen durchgeführt werden müssen, die jedoch dem Fachmann bekannt sind.



| Beispiel | R ¹ | R ⁵ | R ⁶ | Fp. (°C) |
|----------|-------------------|-------------------------|-----------------|------------------|
| 10(a) | Isopropyl | Cl | H | 200-202° |
| 10(b) | sek.-Butyl | Cl | H | 178-179° |
| 10(c) | Isobutyl | Cl | H | 163-165° |
| 10(d) | Cyclopentyl | Cl | H | 185-210° (Zers.) |
| 10(e) | Phenyl | Cl | H | 271-276° |
| 10(f) | 4-Methoxyphenyl | Cl | H | 214-219° |
| 10(g) | Cyclohexyl | Cl | H | 206-210° |
| 10(h) | Isobutyl | H | H | 210-212° |
| 10(i) | Cyclopropyl | Cl | H | 204-206° |
| 10(j) | Propyl | Phenyl | H | 235-236° |
| 10(k) | Propyl | Methyl | Cl | 214-217° |
| 10(l) | Propyl | -(CH=CH) ₂ - | | 157-159° |
| 10(m) | Cycloheptyl | Cl | H | 156-162° |
| 10(n) | Cyclohexyl | Cl | Cl | 215° |
| 10(p) | Methyl | Cl | F | 215-217° |
| 10(q) | Propyl | OCH ₃ | H | 178-179° |
| 10(r) | Propyl | Cl | F | 186-188° |
| 10(s) | Propyl | Cl | H | 174-175° |
| 10(t) | Cyclohexylmethyl | Cl | H | 148-150° |
| 10(u) | Cyclopropylmethyl | Cl | H | 184-185° |
| 10(v) | Propyl | -CH=CH-CCl=CH- | | * |
| 10(w) | Propyl | H | CF ₃ | 126-128° |
| 10(x) | 4-Fluorphenyl | Cl | H | 279° |
| 10(y)** | Methyl | -C=C-CH=CH- | | 248-262° |

* Siedepunkt der freien Base 168°C/0,05 mm Hg;

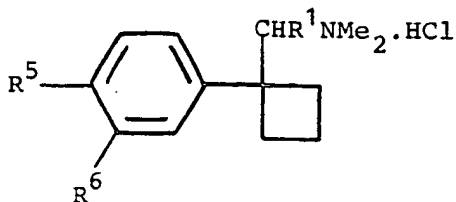
** Diäthylenglykoldimethyläther ersetzt durch Äthylenglykoldimethyläther.

In einer ähnlichen Weise, wie vorstehend beschrieben, wurden die Verbindungen 1-[1-(4-Chlor-2-fluorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin (Siedepunkt: 99°C/0,05 mm Hg) (Formel I: n = 0; R¹ = Propyl; R², R³ und R⁴ = H; R⁵ = 4-Cl; R⁶ = 2-F), 1-[1-(2-Fluorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 175° bis 177°C) (Formel I: n = 0; R¹ = Propyl; R², R³, R⁴, R⁵ = H und R⁶ = 2-F) und 1-[1-(4-Chlor-2-methyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 188° bis 190°C) (Formel I: n = 0; R¹ = Propyl; R², R³ und R⁴ = H; R⁵ = 4-Cl und R⁶ = 2-Methyl) als Beispiele 10(z), 10(aa) bzw. 10(bb) hergestellt.

B e i s p i e l 11

Das Produkt des Beispiels 10(c) (3,3 g) in Form der freien Base, Ameisensäure (2,99 g) und Wasser (1 ml) wurden unter Kühlung gemischt. 37-40%iges wässriges Formaldehyd (3,93 ml) wurde zugegeben und die Mischung 18 Stunden lang bei einer Temperatur im Bereich von 85° bis 95°C erhitzt. Verdünnte Chlorwasserstoffsäure wurde im Überschuß zugegeben und die Lösung zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit 5n-Natriumhydroxid-Lösung alkalisch gemacht und das Produkt in Äther aufgenommen. Eindampfen des Äthers lieferte ein hellgelbes Öl, dessen Lösung in einer Mischung von Propan-2-ol (4 ml) und Äther (20 ml) mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (2 ml) tropfenweise versetzt wurde. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand wiederholt in Äthanol gelöst und im Vakuum eingedampft, wodurch man einen Gummi erhielt, das mit Petroläther (Siedepunkt: 60° bis 80°C) trituriert wurde, wodurch man einen gelben Feststoff erhielt, der aus Aceton umkristallisiert wurde. Das Produkt war N,N-Dimethyl-1-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-3-methylbutylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 195° bis 197°C) (Formel I: n = 0; R¹ = Isobutyl; R² = H; R³, R⁴ = Methyl; R⁵ = 4-Cl; R⁶ = H).

In einer ähnlichen Weise, wie oben beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt:



| Bsp. | Ausgangs- material | R ¹ | R ⁵ | R ⁶ | Fp. (°C) |
|-------|-----------------------|-------------------|------------------|----------------|----------|
| 11(a) | 10(h) | Isobutyl | H | H | 195-198° |
| 11(b) | 10(j) | Propyl | Phenyl | H | 194-196° |
| 11(c) | 10(n) | Cyclohexyl | Cl | Cl | 227-228° |
| 11(d) | 10(q) | Propyl | OCH ₃ | H | 187-188° |
| 11(e) | 10(s) | Propyl | Cl | H | 194-196° |
| 11(f) | 10(t) | Cyclohexylmethyl | Cl | H | 194-196° |
| 11(g) | 10(u) | Cyclopropylmethyl | Cl | H | 165-167° |
| 11(h) | 10(v) | Propyl | -CH=CH-CCl=CH- | * | |
| 11(i) | - | Isobutyl | Cl | Cl | 225-226° |
| 11(j) | 10(x) | 4-Fluorphenyl | Cl | H | 234° |
| 11(k) | - | Propyl | Isopropyl | H | 211-213° |

* Siedepunkt der freien Base <250°C/0,05 mm Hg.

B e i s p i e l 11(1)

In einer ähnlichen Weise, wie oben beschrieben, wurde N,N-Dimethyl-1-[1-(4-chlor-2-fluorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin. Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 183°) hergestellt. (Formel I: n = 0; R¹ = Propyl; R² = H; R³, R⁴ = Methyl; R⁵ = 4-Cl; R⁶ = 2-F).

Beispiel 12

Das Produkt von Beispiel 7 (8,3 g), Diäthylenglykoldimethyläther (50 ml), Wasser (20 ml) und konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (20 ml) wurden gemischt und unter Rückfluß 16 Stunden lang erhitzt. Die Mischung wurde in Wasser gegossen, wässriges NaOH zugegeben und das Produkt mit Äther aufgenommen. Eindampfen lieferte ein dunkles Öl. Eine Probe dieses Öls (7,9 g), Wasser (0,7 ml) und Ameisensäure (6,5 ml) wurden gemischt und Formaldehyd (6,5 ml) zugesetzt. Die Mischung wurde 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und anschließend konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (10 ml) und Propan-2-ol (10 ml) zugegeben. Eindampfen zur Trockene lieferte N,N-Dimethyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 195° bis 196°) als weißen Feststoff (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Propyl}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3, R^4 = \text{Methyl}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$ und $R^6 = 3\text{-Cl}$).

Beispiel 13

1-(4-Chlorphenyl)-1-cyclobutancarbonitril (37,6 g), hergestellt in einer ähnlichen Weise wie das in Beispiel 1 beschriebene 1-(3,4-Dichlorphenyl)-1-cyclobutancarbonitril, wurde zu einer Lösung von Kaliumhydroxid (32,4 g) in Diäthylenglykol (370 ml) zugegeben und die Mischung unter Rückfluß 3 1/2 Stunden lang erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf eine Mischung von Eis/Wasser gegossen und die erhaltene Lösung mit Äther gewaschen. Die wässrige Schicht wurde zu einer Mischung von konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (100 ml) und Eis zugegeben und der erhaltene Niederschlag von 1-(4-Chlorphenyl)-1-cyclobutancarbonsäure (Schmelzpunkt: 86° bis 88°) gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Eine Lösung der wie oben hergestellten Säure (10,5 g) in Tetrahydrofuran (150 ml) wurde tropfenweise unter Stickstoff

zu einer gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (2 g) in Tetrahydrofuran (150 ml) zugegeben. Die Mischung wurde unter Rückfluß 2 Stunden lang gerührt und dann Wasser zugegeben. Die Mischung wurde durch Diatomeenerde (CELITE - RTM) filtriert und das Produkt in Äther aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen wurde der Äther eingedampft und ergab einen Rückstand, der aus Petroläther (Siedepunkt: 60° bis 80°) umkristallisiert wurde. Das Produkt war 1-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-methylalkohol (Schmelzpunkt: 60° bis 62°C).

Eine Lösung des wie oben beschrieben hergestellten Alkohols (60 g) in Pyridin (52 ml) wurde tropfenweise zu einer Lösung von p-Toluolsulfonylchlorid (60 g) in Pyridin (100 ml) unter Eiskühlung zugegeben. Man ließ die Temperatur bis Raumtemperatur ansteigen und ließ 18 Stunden lang stehen. 1-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-methyl-p-toluolsulfonat (Schmelzpunkt: 99° bis 100°C) wurde durch Gießen der Reaktionsmischung auf eine Mischung aus Eis und konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (200 ml) ausgefällt.

Eine Lösung der Sulfonatverbindung (97 g), hergestellt wie oben beschrieben, und Natriumcyanid (16,6 g) in Dimethylsulfoxid (370 ml) wurde auf dem Dampfbad 18 Stunden lang erhitzt. Die Mischung wurde in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Nach Waschen und Trocknen des Äthers und Eindampfen blieb ein fester Rückstand von 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-acetonitril (Schmelzpunkt: 63° bis 65°C) zurück.

Eine Lösung von Diisopropylamin (16,5 g) in trockenem Tetrahydrofuran (50 ml) wurde unter Stickstoff bei einer Temperatur von 0°C gerührt und eine 1,6molare Lösung von n-Butyllithium in Hexan (100 ml) tropfenweise zugegeben. Die Reak-

tionsmischung wurde 30 Minuten lang gerührt und dann auf -78°C abgekühlt. Eine Lösung von 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-acetonitril (9,5 g), hergestellt wie oben beschrieben, in trockenem Tetrahydrofuran (25 ml) wurde tropfenweise zugegeben. Man ließ die Temperatur der Mischung bis auf 0°C ansteigen und rührte die Mischung 10 Minuten lang, bevor man eine Lösung von Methyljodid (10 ml) in Tetrahydrofuran (10 ml) zusetzte. Tetrahydrofuran (75 ml) wurde zur Erzielung einer homogenen Lösung zugegeben und eine weitere Lösung von Methyljodid (4 ml) in Tetrahydrofuran (10 ml) zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt und anschließend Wasser (50 ml) zugesetzt. Die wässrige Phase wurde mit Äther gewaschen und der Äther mit der organischen Phase der Reaktionsmischung vereinigt. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit 5n-Chlorwasserstoffsäure und dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt ein Öl, das sich verfestigte, und kristallisierte aus technischem Brennsprit um. Man erhielt 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-2-methylpropionitril (Schmelzpunkt: 73° bis 75°C).

Das oben hergestellte Nitril (4 g) wurde 24 Stunden lang unter Rückfluß mit Kaliumhydroxid (8 g) in Diäthylenglykol (40 ml) erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, in Wasser (50 ml) gegossen und die wässrige Phase zweimal mit Äther gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 5n-Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit drei Anteilen Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt einen weißen Feststoff, der aus Petroläther (Siedepunkt: 60° bis 80°) umkristallisiert wurde. Man erhielt 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-2-methylpropionsäure (Schmelzpunkt: 95° bis 110°C).

Zu der vorstehend hergestellten Säure (2 g) wurde Oxalylchlorid (10 ml) zugegeben und die Mischung, nachdem sich das anfängliche Aufschäumen gelegt hatte, 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Oxalylchlorid wurde durch Destillation entfernt und das zurückbleibende Öl zu konzentriertem wässerigen Ammoniak (75 ml) gegeben. Es bildete sich ein öliges Feststoff, der mit Äthylacetat aufgenommen wurde. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Man erhielt 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-2-methylpropionamid.

Das vorstehend hergestellte Amid (1,34 g) wurde in einer Mischung aus Acetonitril (8 ml) und Wasser (8 ml) gelöst und Jodosobenzolbistrifluoracetat (3,4 g) zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur 5 1/2 Stunden lang gerührt. Es wurde dann Wasser (75 ml) und konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (8 ml) zugegeben und die Mischung mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit 5n-Chlorwasserstoffsäure gewaschen, die wässrige Phase basisch gemacht und mit weiteren Anteilen Äther extrahiert, die getrocknet und eingedampft ein Öl lieferten. Das Öl wurde in Petroläther (Siedepunkt: 80° bis 100°C) gelöst und trockener gasförmiger Chlorwasserstoff durch die Lösung geleitet. Man erhielt durch Filtration 1-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-1-methyläthylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 257° bis 259°C); (Formel I: $n = 0$; $R^1, R^2 = \text{Methyl}$; $R^3, R^4 = \text{H}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = \text{H}$).

B e i s p i e l 14

Das Produkt von Beispiel 4(h) (3,4 g) wurde mit wasserfreiem Natriumformiat (0,72 g), 98%iger Ameisensäure (10 ml) und 37-40%iger wässriger Formaldehyd-Lösung (5 ml) gemischt und die Mischung 16 Stunden lang auf eine Temperatur von 85° bis 95°C erhitzt. Die Mischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung auf einen p_H -Wert

0111032

70
- 89 -

von 10 gebracht. Die alkalische wässrige Lösung wurde mit Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Trockener gasförmiger Chlorwasserstoff wurde durch den Ätherextrakt gepert und man erhielt einen weißen Niederschlag von N,N-Dimethyl-1-[1-(4-chlor-3-trifluormethylphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 246° bis 247°C); (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Methyl}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3, R^4 = \text{Methyl}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$ und $R^6 = 3\text{-CF}_3$).

Beispiel 15

Die Herstellung von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert, in welchen äquimolare Mengen der Base und der Säure in einem Lösungsmittel aufgenommen wurden. Das Salz wurde dann aus der Lösung mittels herkömmlicher Arbeitsweisen erhalten.

| Bsp. | Base | Säure | Lösungsmittel | Fp. des Salzes (°C) |
|-------|-------|----------------|----------------|---------------------|
| 15(a) | 10(s) | Citronensäure | wss. Aceton | 153-160° |
| 15(b) | 10(s) | Maleinsäure | Äther | 155-157° |
| 15(c) | 10(s) | Bernsteinsäure | Äther | 152-155° |
| 15(d) | 2 | L(+)-Weinsäure | IMS | 150-153° |
| 15(e) | * | Citronensäure | Äther/Methanol | 163-164° (Zers.) |

* Die Base war 1-[1-(3,4-Dimethylphenyl)-cyclobutyl]-3-methylbutylamin, hergestellt in einer ähnlichen Weise, wie in Beispiel 10 beschrieben.

Beispiel 16

Eine Lösung von Brombenzol (15,7 g) in Äther (50 ml) wurde tropfenweise unter Kühlung zu Magnesiumdrehspänen (2,4 g)

unter Stickstoff zugegeben. Eine Lösung von 1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutancarbonitril (19,1 g), hergestellt in einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 für das 1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutancarbonitril beschrieben, in Äther (50 ml) wurde zugegeben und der Äther durch trockenes Toluol (130 ml) ersetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang auf einem Dampfbad erhitzt. Eine Probe (20 ml) der erhaltenen Lösung wurde zu einer Lösung von Natriumborhydrid (1 g) in Diäthylenglykoldimethyläther (60 ml) zugegeben und die Mischung 1 1/2 Stunden lang gerührt. Wasser (60 ml) wurde langsam zugesetzt und die wässrige Schicht mit Toluol extrahiert. Die Toluolextrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wodurch man einen Rückstand erhielt, der in Methanol (50 ml) gelöst wurde. Es wurde 6n-Chlorwasserstoffsäure (5 ml) zugegeben und die Lösung filtriert und eingedampft. Triturieren mit trockenem Aceton lieferte α -[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-benzylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 277° bis 279°C); (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Phenyl}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3, R^4 = \text{H}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = \text{H}$).

B e i s p i e l 17

Methylformiat (62 ml) wurde zu Isopropylamin (85,5 ml) unter Rühren mit einer solchen Geschwindigkeit zugetropft, daß ein schwacher Rückfluß aufrechterhalten wurde. Das Rühren wurde nach Beendigung der Zugabe noch 2 Stunden fortgesetzt. Methanol wurde bei 100°C abdestilliert und man erhielt durch Destillation N-Isopropylformamid (Siedepunkt: 108° bis 109°C/25 mm Hg).

1-Acetyl-1-(4-chlorphenyl)-cyclobutan (10,4 g), hergestellt in einer ähnlichen Weise, wie es in Beispiel 1 für 1-Acetyl-1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutan beschrieben wurde, und 98%ige Ameisensäure (5 ml) wurden zu N-Isopropylformamid

(43,5 g) zugegeben und die Mischung 4 Stunden lang auf 180°C erhitzt. Überschüssiges Ausgangsmaterial wurde unter vermindertem Druck (20 mm Hg) abdestilliert, und der zurückgebliebene viskose Rückstand wurde mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (30 ml) 6 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Äther gewaschen, bis eine farblose Lösung erhalten wurde. Die wässrige Phase wurde basisch gemacht, mit Äther extrahiert, getrocknet und eingedampft. Man erhielt ein Öl, das in 5n-Chlorwasserstoffsäure gelöst wurde. Beim Eindampfen wurde ein gelbes Öl erhalten, das mit Petroläther (Siedepunkt: 62° bis 68°C) trituriert wurde, wodurch man N-Isopropyl-1-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid erhielt. (Schmelzpunkt: 170° bis 174°C) (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Methyl}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{Isopropyl}$; $R^4 = \text{H}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = \text{H}$).

B e i s p i e l 18

1-Acetyl-1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutan (7,0 g), hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben, wurde langsam zu einer Mischung von Pyrrolidin (25 ml) und 98%iger Ameisensäure (15 ml), die 5 Stunden lang auf 130° bis 135°C erhitzt worden waren, zugegeben. Die Mischung wurde gerührt und 16 Stunden lang auf 160° bis 165°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung in 5n-Chlorwasserstoffsäure (200 ml) gegossen. Die Lösung wurde mit Äther gewaschen, mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und Chlorwasserstoffgas in den Extrakt eingeleitet, der anschließend zur Trockene eingedampft wurde. Der Rückstand wurde mit trockenem Äther trituriert, wodurch man einen Feststoff erhielt, der nach Umkristallisation aus Propan-2-ol N-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylpyrrolidin.Hydrochlorid ergab. (Schmelzpunkt: 233° bis 235°C) (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Methyl}$;

$R^2 = H$; R^3 und R^4 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidinring; $R^5 = 4-Cl$ und $R^6 = 3-Cl$).

B e i s p i e l 19

1-(4-Chlorphenyl)-1-cyclobutancarbonsäure (10,5 g), hergestellt wie in Beispiel 13 beschrieben, wurde 2 1/2 Stunden lang unter Rückfluß mit Thionylchlorid (20 ml) erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wurde abgedampft und das Säurechlorid der vorstehenden Säure destilliert (Siedepunkt: 82° bis $96^\circ/0,2$ mm Hg).

Eine Lösung des Säurechlorids (23,0 g) in trockenem Tetrahydrofuran (100 ml) wurde langsam zu dem Reaktionsprodukt aus Magnesiumdreispänen (3,0 g) und Äthylbromid (12,0 g) in trockenem Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von -70° bis $-60^\circ C$ zugegeben. Die Temperatur wurde 1 Stunde lang bei $-60^\circ C$ gehalten und dann ließ man die Temperatur bis auf $0^\circ C$ ansteigen. Wasser (50 ml) wurde zugegeben, gefolgt von 5n-Chlorwasserstoffsäure (150 ml) unter Kühlung. Die Reaktionsmischung wurde mit Äther extrahiert, mit Wasser, Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Eindampfen entfernt und man erhielt durch Destillation 1-Propionyl-1-(4-chlorphenyl)-cyclobutan (Siedepunkt: 96° bis $104^\circ C/0,25$ mm Hg).

Das oben hergestellte Keton wurde in einer ähnlichen Weise, wie sie in Beispiel 12 beschrieben wurde, in das N,N-Dimethyl-1-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-propylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 213° bis $215^\circ C$) umgewandelt (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Äthyl}$; $R^2 = H$; $R^3, R^4 = \text{Methyl}$; $R^5 = 4-Cl$; $R^6 = H$).

Beispiel 20

1-Acetyl-1-(4-chlorphenyl)-cyclobutan (61 g; hergestellt in einer ähnlichen Weise, wie sie in Beispiel 1 für 1-Acetyl-1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutan beschrieben wurde), Platinoxid (0,75 g), 33%ige Lösung von Methylamin in Äthanol (60 g) und Äthanol (30 ml) wurden in einen Autoklaven eingebracht. Der Autoklav wurde mit Wasserstoff aufgepreßt und bei etwa 60°C und 20 bar Druck 10 Stunden lang gehalten. Die Reaktionsmischung wurde durch Tierkohle filtriert und die Feststoffe mit absolutem Alkohol gewaschen. Die Lösungsmittel wurden durch Eindampfen entfernt und eine Probe des Rückstands (10 g) wurde mit 2molarer Chlorwasserstoffsäure (50 ml) und Äther (50 ml) geschüttelt. Die wässrige Schicht wurde basisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt lieferte nach Eindampfen eine Flüssigkeit, die nach Destillation (109°C/0,3 mm Hg) N-Methyl-1-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin ergab (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Methyl}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{Methyl}$; $R^4 = \text{H}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$ und $R^6 = \text{H}$).

Beispiel 21

Natriumborhydrid (2,0 g) wurde zu einer Lösung von 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin (1,5 g; hergestellt durch Behandeln des Produkts von Beispiel 1 mit wässrigem Natriumhydroxid) in Eisessig (30 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 16 Stunden lang auf 95° bis 100°C erhitzt und dann abgekühlt. Wässrige Natriumhydroxid-Lösung wurde zugegeben und die Reaktionsmischung mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit 5n-Chlorwasserstoffsäure geschüttelt und die wässrige Schicht mit Äther gewaschen, basisch gemacht und mit Äther extrahiert. In den Ätherextrakt wurde gasförmiger Chlorwasserstoff eingeleitet und der Ätherextrakt dann zur Trockene eingeengt. Triturieren mit Aceton lieferte N-Äthyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin. Hydro-

chlorid (Schmelzpunkt: 211° bis 212°C) (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Methyl}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{Äthyl}$; $R^4 = \text{H}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$ und $R^6 = 3\text{-Cl}$).

Beispiel 22

Eine Mischung von N-Äthyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin (0,5 g; hergestellt durch Behandeln des Produkts von Beispiel 21 mit wässrigem Natriumhydroxid) und Essigsäureanhydrid (1 ml) wurde 30 Minuten lang auf 40° bis 45°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde basisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde gewaschen, getrocknet und eingedampft, wodurch man N-Acetyl-N-äthyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin als Öl erhielt.

Dieses Öl wurde in Tetrahydrofuran (10 ml) gelöst und Boran-Dimethylsulfid-Komplex (0,5 ml) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt und dann 30 Minuten lang auf 35° bis 40°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung basisch gemacht und mit Äther extrahiert. Chlorwasserstoffgas wurde durch den getrockneten Ätherextrakt hindurchgeleitet, der dann zur Trockene eingedampft wurde. Triturieren mit Äther lieferte N,N-Diäthyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin. Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 199° bis 201°C) (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Methyl}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3, R^4 = \text{Äthyl}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$ und $R^6 = 3\text{-Cl}$).

Beispiel 23

Eine Mischung aus 1-Acetyl-1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutan (2,2 g), hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben, Ammoniumacetat (7 g), Natriumcyanoborhydrid (0,4 g) und Methanol (28 ml) wurde 4 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in eine Mischung aus Eis und Wasser

gegossen und die erhaltene Mischung mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther entfernt. 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin blieb als Öl zurück, das durch übliche analytische Arbeitsweisen als Verbindung des Beispiels 1 in Form seiner freien Base identifiziert wurde.

B e i s p i e l 24

Eine Mischung von 1-Acetyl-1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutan (4,86 g), hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben, Hydroxylaminhydrochlorid (1,6 g), Natriumacetat.Trihydrat (3,3 g), technischer Brennspritus (15 ml) und Wasser (2 ml) wurde 20 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die gekühlte Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen und das ausgeschiedene Öl lieferte nach Abkühlen einen Feststoff, der aus technischem Brennspritus umkristallisiert wurde. Man erhielt 1-Acetyl-1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutanoxim (Schmelzpunkt: 120° bis 121°C).

Eine Lösung des vorstehend hergestellten Oxims (4,0 g) in Äther (50 ml) wurde langsam zu einer gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (0,9 g) in Äther (50 ml) unter Stickstoff zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde lang am Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen Wasser und anschließend eine 20%ige wässrige Lösung von Rochelle's Salz (Kaliumnatriumtartrat.Tetrahydrat) (27 ml) und eine 10%ige wässrige Lösung von Natriumhydroxid (6 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang gerührt und anschließend 18 Stunden lang mit Äther kontinuierlich extrahiert. Der Ätherextrakt wurde getrocknet und man erhielt nach Entfernen des Äthers einen Feststoff, aus dem man durch Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin abtrennte. Das Produkt wurde nach

üblichen analytischen Arbeitsweisen als Verbindung des Beispiels 1 in Form seiner freien Base identifiziert.

B e i s p i e l 25

Eine 1molare Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan (200 ml) wurde unter Stickstoff zu einer Lösung von 1-Phenyl-1-cyclobutancarbonitril (31,4 g) in Äther (100 ml) bei einer Temperatur von unterhalb -30°C zugegeben. Die Temperatur wurde 30 Minuten lang auf einem Wert von unterhalb 0°C gehalten und 5n-Chlorwasserstoffsäure (200 ml) bei einer Temperatur von -10°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit Petroläther (Siedepunkt: 60° bis 80°C) gewaschen und anschließend auf 40°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Petroläther (Siedepunkt: 60° bis 80°C) extrahiert und der Extrakt getrocknet. Nach Eindampfen erhielt man 1-Phenyl-1-cyclobutan-carbaldehyd als Öl.

Durch eine Lösung des wie oben hergestellten Aldehyds (9,4 g) in Toluol (100 ml) wurde Methylamin hindurchgeperlt, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung auf einem Wert unterhalb 0°C gehalten wurde. Magnesiumsulfat (20 g), das über einer Flamme getrocknet und anschließend unter Stickstoff abgekühlt worden war, wurde zu der Reaktionsmischung zugegeben, die 16 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen gelassen wurde, bevor sie filtriert wurde. Das Toluol wurde dann durch Verdampfen entfernt und der Rückstand in Äther (50 ml) gelöst. Diese Lösung wurde zu einer Lösung von Propyllithium, hergestellt durch langsame Zugabe von überschüssigem Propylbromid (12,8 g) zu einer Suspension von Lithium (1,26 g) in Äther (50 ml), zugegeben. Die erhaltene Mischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Eine Spur von nichtumgesetztem Lithium wurde durch Filtration entfernt und das Filter mit Äther, Wasser und an-

schließlich mit 5n-Chlorwasserstoffsäure gewaschen. Das Filtrat und die Waschwässer wurden auf einem Dampfbad 1 Stunde lang erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wurde mit Äther gewaschen und die wässrige Schicht mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung alkalisch gemacht. Die Reaktionsmischung wurde mit Äther extrahiert, der Extrakt getrocknet und der Äther entfernt. Man erhielt einen Rückstand, aus welchem N-Methyl-1-(1-phenylcyclobutyl)-butylamin (Siedepunkt: 80° bis $86^{\circ}/0,1$ mm Hg) durch Destillation erhalten wurde.

Das wie vorstehend beschrieben hergestellte Amin (2,3 g) wurde in Äther (40 ml) gelöst und Chlorwasserstoffgas durch die Lösung geleitet. Man erhielt einen Niederschlag von N-Methyl-1-(1-phenylcyclobutyl)-butylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 196° bis 197°C). (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Propyl}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{Methyl}$; R^4, R^5 und $R^6 = \text{H}$).

B e i s p i e l 26

Eine Lösung von 1-(3-Chlor-5-methyl)-1-cyclobutancarbonitril (8,0 g) in Äther (40 ml) wurde zu einer Lösung von Propylmagnesiumbromid [hergestellt durch Umsetzen von 1-Brompropan (6,7 g) und Magnesium (1,3 g)] in Äther (80 ml) zugegeben und die Mischung unter Rückfluß 2 1/2 Stunden lang erhitzt. Es wurden 2/3 des Äthers abgedampft und anschließend, nach Abkühlen, eine Lösung von Natriumborhydrid (3,5 g) in Äthanol (150 ml) zugesetzt. Die Mischung wurde 1 Stunde lang auf 50°C gehalten und Wasser (50 ml) und anschließend 5n-Chlorwasserstoffsäure (50 ml) zugegeben. Die Ätherschicht wurde abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Man erhielt einen Feststoff, der aus Propan-2-ol umkristallisiert wurde und 1-[1-(3-Chlor-5-methyl)-cyclobutyl]-butylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 145° bis 146°C) war.

Das wie oben hergestellte Hydrochloridsalz wurde mit Äther und 5n-Natriumhydroxid-Lösung geschüttelt und die Ätherschicht eingedampft. Man erhielt das primäre Amin, das in N,N-Dimethyl-1-[1-(3-chlor-5-methyl)-cyclobutyl]-butylamin-Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 148°C) (Formel I: $n = 0$; $R^1 =$ Propyl; $R^2 = H$; R^3 und $R^4 =$ Methyl; $R^5 = 3-Cl$ und $R^6 = 5-Methyl$) in einer ähnlichen Weise überführt wurde, wie dies in Beispiel 2 beschrieben wird.

Beispiel 27

1-(4-Chlorphenyl)-1-cyclobutancarbonitril (37,6 g), das in einer ähnlichen Weise wie das in Beispiel 1 beschriebene 1-(3,4-Dichlorphenyl)-1-cyclobutancarbonitril hergestellt worden war, wurde zu einer Lösung von Kaliumhydroxid (32,4 g) in Diäthylenglykol (370 ml) zugegeben und die Mischung 3 1/2 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf eine Eis/Wasser-Mischung gegossen und die erhaltene Lösung mit Äther gewaschen. Die wässrige Schicht wurde zu einer Mischung von konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (100 ml) und Eis zugegeben und der erhaltene Niederschlag von 1-(4-Chlorphenyl)-1-cyclobutancarbonsäure (Schmelzpunkt: 86° bis 88°C) gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Eine Lösung der vorstehend hergestellten Säure (10,5 g) in Tetrahydrofuran (150 ml) wurde tropfenweise unter Stickstoff zu einer gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (2 g) in Tetrahydrofuran (150 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und dann Wasser zugegeben. Die Mischung wurde durch Diatomeenerde (CELITE - RTM) filtriert und das Produkt in Äther aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen wurde der Äther abgedampft und man erhielt einen Rückstand, der aus Petroläther (Siedepunkt: 60° bis 80°) umkristallisiert wurde. Das Produkt war

1-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-methyllalkohol (Schmelzpunkt: 60° bis 62°C).

Eine Lösung des vorstehend hergestellten Alkohols (60 g) in Pyridin (52 ml) wurde tropfenweise zu einer Lösung von p-Toluolsulfonylchlorid (60 g) in Pyridin (100 ml) unter Eiskühlung zugegeben. Man ließ die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen und bei dieser Temperatur 18 Stunden lang stehen. 1-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-methyl-p-toluolsulfonat (Schmelzpunkt: 99° bis 100°C) wurde durch Gießen der Reaktionsmischung auf eine Mischung von Eis und konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (200 ml) erhalten.

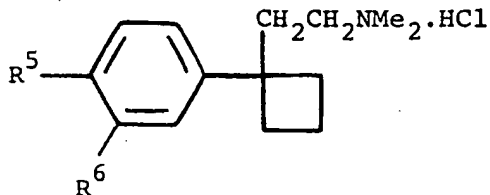
Eine Lösung der vorstehend hergestellten Sulfonatverbindung (97 g) und Natriumcyanid (16,6 g) in Dimethylsulfoxid (370 ml) wurde 18 Stunden lang auf einem Dampfbad erhitzt. Die Mischung wurde in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Nach Waschen und Trocknen wurde der Äther abgedampft und ließ einen festen Rückstand von 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-acetonitril (Schmelzpunkt: 63° bis 65°C) zurück.

Das wie vorstehend hergestellte Acetonitril (20 g) wurde in Äther (120 ml) gelöst und die Lösung tropfenweise unter Stickstoff zu einer gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (5,84 g) in Äther (80 ml) zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 1 1/2 Stunden lang gerührt und anschließend 2 weitere Stunden am Rückfluß erhitzt. Wasser wurde tropfenweise zugegeben und die erhaltene Mischung durch Diatomeenerde filtriert. Der Rückstand wurde mit Äther gewaschen. Das Filtrat wurde mit Äther extrahiert und die vereinigten Ätheranteile mit Wasser gewaschen und mit 5n-Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Die saure Lösung wurde mit Äther gewaschen und wässriges NaOH zugegeben. Das Produkt wurde

in Äther aufgenommen und der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt einen Rückstand, der durch Destillation 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin (Siedepunkt: 119° bis $121^{\circ}/1,5$ mm Hg) lieferte.

Das wie vorstehend beschriebene hergestellte Äthylamin (6,9 g), 98%ige Ameisensäure (6,6 ml), Wasser (0,9 g) und 37-40%ige wässrige Formaldehyd-Lösung (9 ml) wurden 18 Stunden lang auf einem Dampfbad erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt und konzentrierte Chlorwasserstoffsäure im Überschuß zugegeben. Beim Eindampfen bis zur Trockene wurde ein gelber Feststoff als Rückstand erhalten. Der Feststoff wurde im Gegenstrom mit Dichlormethan und 5n-Natriumhydroxid-Lösung, und die wässrige Schicht mit einem weiteren Anteil an Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethan-Anteile wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt einen festen Rückstand, der in Propan-2-ol (15 ml) gelöst wurde und hierzu wurde konzentrierte Chlorwasserstoffsäure bis zu einem p_H -Wert von 2 zugegeben. Die Mischung wurde bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Äthylacetat umkristallisiert. Man erhielt farblose Kristalle von N,N-Dimethyl-2-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 220° bis $222^{\circ}C$) (Formel I: $n = 1$; $R^1, R^2 = H$; $R^3, R^4 = \text{Methyl}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; R^6, R^7 und $R^8 = -H$).

In einer ähnlichen Weise, wie vorstehend beschrieben, wurden die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

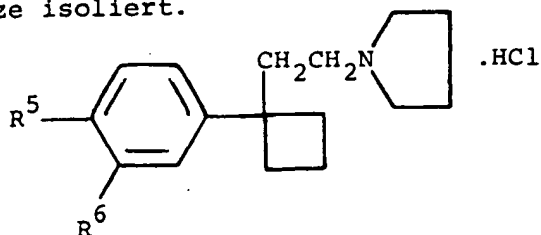


| Beispiel | R ⁵ | R ⁶ | Fp. des HCL-Salzes |
|----------|---|----------------|--------------------|
| 27(a) | Cl | Cl | 218-220° |
| 27(b) | J | H | 263-265° |
| 27(c) | -CH=CH-CH=CH- | | 234-236° |
| 27(d) | In einer ähnlichen Weise wurde N,N-Dimethyl-2-[1-(4-chlor-2-fluorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid [Schmelzpunkt: 232°-233°C (Zers.)] hergestellt. | | |

B e i s p i e l 28

2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin (12 g), hergestellt wie in Beispiel 27 beschrieben, 1,4-Dibrombutan (10,4 g) und wasserfreies Natriumcarbonat (14,3 g) wurden in Xylol (100 ml) gemischt und die Mischung 16 Stunden lang am Rückfluß unter Rühren erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt, filtriert und das Xylol durch Verdampfen entfernt. Man erhielt einen Rückstand, der durch Destillation N-2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylpyrrolidin (Siedepunkt: 148° bis 150°/1,5 mm Hg) (Formel I: n = 1; R¹, R² = H; R³ und R⁴ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidinring; R⁵ = 4-Cl; R⁶, R⁷ und R⁸ = H) liefert.

In einer ähnlichen Weise, wie vorstehend beschrieben, wurden die nachfolgenden Verbindungen hergestellt und in Form ihrer Hydrochloridsalze isoliert.



| Beispiel | R ⁵ | R ⁶ | Fp. des HCl-Salzes (°C) |
|----------|----------------|----------------|----------------------------|
| 28(a) | Cl | Cl | 213° |
| 28(b) | -CH=CH-CH=CH- | | 232-233° |

B e i s p i e l 29

Eine Lösung von 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-acetonitril (30 g), hergestellt wie in Beispiel 27 beschrieben, in Äther (100 ml) wurde zu dem Reaktionsprodukt von gasförmigem Methylbromid und Magnesiumdrehspänen (5,95 g) in Äther (80 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 4 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Es wurde Eis und anschließend konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (105 ml) zugegeben und die Mischung unter Rückfluß erhitzt, bis das gesamte feste Material aufgelöst war. Die wässrige Schicht wurde mit Äther gewaschen und der für das Waschen verwendete Äther mit der ätherischen Phase der Reaktionsmischung vereinigt. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet ^{und} eingedampft. Man erhielt einen Rückstand, der nach zweimaliger Destillation 1-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-propan-2-on (Siedepunkt: 133° bis 136°/2,5 mm Hg) lieferte.

Das wie vorstehend beschrieben hergestellte Keton (5,4 g) wurde mit N-Methylformamid (18 ml), 98%iger Ameisensäure (4 ml) und 25%igem wässrigen Methylamin (0,6 ml) gemischt und die Mischung 16 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde in Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde gewaschen, getrocknet und eingedampft und man erhielt einen Rückstand, der 6 Stunden lang mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (10 ml) am Rückfluß erhitzt wurde. Die Mischung wurde zur Trockene eingedampft und der

Rückstand durch wiederholte Zugabe einer Mischung von technischem Brennspritus/Toluol und Verdampfen getrocknet. Der feste Rückstand wurde aus Propan-2-ol umkristallisiert und man erhielt N-Methyl-2-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-1-methyläthylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 193° bis 194°C) (Formel I: $n = 1$; $R^1, R^2 = H$; $R^3 = \text{Methyl}$; $R^4 = H$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = H$; $R^7 = \text{Methyl}$; $R^8 = H$).

Beispiel 30

Eine Mischung von 1-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-propan-2-on, hergestellt wie in Beispiel 29 beschrieben, (15 g) und 98%ige Ameisensäure (4 ml) wurde tropfenweise zu Formamid (12 ml) bei 160°C zugegeben. Die Temperatur wurde auf 180°C erhöht und die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur 10 Stunden lang gehalten. Die Mischung wurde abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde gewaschen, getrocknet und eingedampft, und man erhielt ein gelbes Öl, das mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure unter Rückfluß hydrolysiert wurde. Die erhaltene wässrige Lösung nach Verdünnen mit Wasser wurde mit Äther gewaschen, wässriges NaOH wurde zugegeben und die wässrige Lösung mit Äther extrahiert. Die Extrakte wurden gewaschen, getrocknet und eingedampft, wodurch man einen Rückstand erhielt, der bei Destillation 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-1-methyläthylamin (Siedepunkt: 105° bis 107°/0,7 mm Hg) lieferte.

Das oben erhaltene Amin (2,65 g) wurde in Propan-2-ol (15 ml) gelöst und konzentrierte Chlorwasserstoffsäure tropfenweise zugegeben, bis der p_H -Wert 2 erreicht war. Äther (110 ml) wurde zugegeben und farblose Kristalle von 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-1-methyläthylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 184° bis 185°C) wurden gesammelt. (Formel I: $n = 1$; $R^1, R^2 = H$;

$R^3, R^4 = H; R^5 = 4-Cl; R^6 = H; R^7 = \text{Methyl und } R^8 = H).$

Beispiel 31

2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-1-methyläthylamin (3,94 g), hergestellt wie in Beispiel 30 beschrieben, 1,4-Dibrombutan (3,82 g), wasserfreies Natriumcarbonat (4,4 g) und Xylol (30 ml) wurden gemischt und 16 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt, filtriert, eingedampft und der Rückstand zweimal destilliert (Siedepunkt: 130° bis $132^{\circ}/0,5$ mm Hg). Das Destillationsprodukt wurde in Propan-2-ol (5 ml) und Äther (70 ml) gelöst und konzentrierte Chlorwasserstoffsäure bis zu einem p_H -Wert von 2 zugegeben. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Äthylacetat umkristallisiert. Man erhielt N-{2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-1-methyl}-äthylpyrrolidin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 151° bis $152^{\circ}C$) (Formel I: $n = 1; R^1, R^2 = H; R^3$ und R^4 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidinring; $R^5 = 4-Cl; R^6 = H; R^7 = \text{Methyl; } R^8 = H).$

Beispiel 32

1-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-propan-2-on, hergestellt wie in Beispiel 29 beschrieben, (25 g) und 98%ige Ameisensäure (10 ml) wurden zu Formamid (22 ml) bei $160^{\circ}C$ zugegeben. Die Temperatur wurde auf $175^{\circ}C$ angehoben und die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur 16 Stunden lang gehalten. Die Mischung wurde abgekühlt und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und lieferte nach dem Eindampfen ein Gummi, das aus Petroläther (Siedepunkt: 40° bis $60^{\circ}C$) umkristallisiert wurde. Man erhielt N-Formyl-2-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-1-methyläthylamin (Schmelzpunkt: 71° bis $73^{\circ}C$).

N-Formyl-2-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-1-methyläthylamin (11,06 g), hergestellt wie oben beschrieben, wurde unter Rückfluß 6 Stunden lang mit einer Mischung von konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (34 ml), Wasser (34 ml) und Diäthylenglykoldimethyläther (40 ml) erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt, mit Äther gewaschen und mit wässrigem Natriumhydroxid alkalisch gemacht. Die alkalisch gemachte Lösung wurde mit Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingeeengt und destilliert. Man erhielt 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-1-methyläthylamin (Siedepunkt: 119° bis 121°C bei 0,8 mm Hg). Das Amin (2,65 g) wurde in Propan-2-ol (15 ml) gelöst und konzentrierte Chlorwasserstoffsäure bis zu einem p_H -Wert von 2 zugegeben. Äther (110 ml) wurde zugesetzt und Kristalle von 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-1-methyläthylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 184° bis 186°C) wurden gesammelt. (Formel I: $n = 1$; $R^1, R^2 = H$; $R^3, R^4 = H$; $R^5 = 4-Cl$; $R^6 = H$; $R^7 = Methyl$ und $R^8 = H$).

B e i s p i e l 33

2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-1-methyläthylamin (1,8 g), hergestellt wie in Beispiel 32 beschrieben, wurde mit Ameisensäure (4,5 ml) gemischt. 37-40%ige wässrige Formaldehyd-Lösung (6 ml) wurde zugegeben und die Mischung zuerst bei 45° bis 50°C 30 Minuten lang und dann unter Rückfluß 2 Stunden lang erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt, mit wässrigem Natriumhydroxid alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt mit Wasser gewaschen und mit 5n-Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Der saure Extrakt wurde mit Äther gewaschen, mit wässrigem Natriumhydroxid alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Gasförmiger Chlorwasserstoff wurde in den Ätherextrakt eingeleitet und ein weißer Feststoff gebildet. Der Feststoff wurde gesammelt und aus Äthylacetat umkristallisiert. Man erhielt N,N-Dimethyl-2-[1-

(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-1-methyläthylamin.Hydrochlorid
(Schmelzpunkt: 108° bis 110°C) (Formel I: $n = 1$; $R^1, R^2 = H$;
 $R^3, R^4 = Methyl$; $R^5 = 4-Cl$; $R^6 = H$; $R^7 = Methyl$; $R^8 = H$).

Beispiel 34

Eine 70%ige Lösung von Natrium-bis(2-methoxyäthoxy)-aluminiumhydrid in Toluol (im Handel unter der Handelsmarke Red-al) (35 ml) wurde tropfenweise zu einer Lösung von N-Formyl-2-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-1-methyläthylamin (5 g), hergestellt wie in Beispiel 32 beschrieben, in trockenem Äther (110 ml) unter Kühlung zur Aufrechterhaltung einer Temperatur von weniger als 10°C, zugegeben. Man ließ die Temperatur bis auf etwa 25°C ansteigen und anschließend wurde die Mischung 2 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf eine Mischung von zerstoßenem Eis und konzentrierter Chlorwasserstoffsäure gegossen. Die erhaltene Mischung wurde mit Äther gewaschen, mit wässrigem Natriumhydroxid alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft, und man erhielt eine Flüssigkeit, die in Petroläther (Siedepunkt: 40° bis 60°C) aufgelöst wurde. Gasförmiger Chlorwasserstoff wurde durch die Lösung geperlt, wodurch ein Feststoff ausgefällt wurde, der aus Propan-2-ol umkristallisiert wurde. Man erhielt N-Methyl-2-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-1-methyläthylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 192° bis 194°C) (Formel I: $n = 1$; $R^1, R^2 = H$; $R^3 = H$; $R^4 = Methyl$; $R^5 = 4-Cl$; $R^6 = H$; $R^7 = Methyl$ und $R^8 = H$).

Beispiel 35

Eine Lösung in Äther (80 ml) von 2-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-acetonitril (23 g), hergestellt in einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 27 für 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-acetonitril beschrieben, wurde zu dem Reaktions-

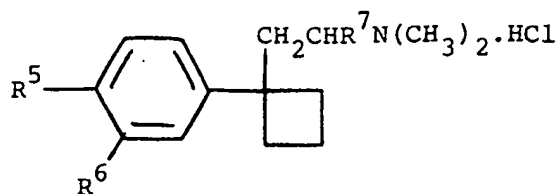
produkt aus Magnesiumdrehspänen (3,53 g) und Äthylbromid (10,8 ml) in trockenem Äther (80 ml) unter Rühren und Erhitzen auf einem Dampfbad zugegeben. Der Äther wurde entfernt und durch Toluol ersetzt und die Mischung 1 Stunde lang am Rückfluß erhitzt. Es wurde Wasser zugegeben und die erhaltene Mischung auf eine Mischung von Eis und konzentrierter Chlorwasserstoffsäure gegossen. Die Mischung wurde auf einem Dampfbad 1 Stunde lang erhitzt und durch Diatomeenerde (im Handel unter der Handelsmarke CELITE) filtriert. Das Filtrat wurde mit Dichlormethan extrahiert und der Extrakt mit Wasser und Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt und der Rückstand destilliert. Man erhielt 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-butan-2-on (Siedepunkt: 149° bis 150°/1,1 mm Hg).

Das vorstehend hergestellte Keton wurde in 1-[[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-methyl]-propylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 225° bis 226°C) in einer ähnlichen Weise wie dies in Beispiel 32 beschrieben wurde, überführt. (Formel I: $n = 1$; $R^1, R^2, R^3, R^4 = H$; $R^5 = 4-Cl$; $R^6 = 3-Cl$; $R^7 = \text{Äthyl}$; $R^8 = H$).

In einer ähnlichen Weise, wie vorstehend beschrieben, wurde 2-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-1-methyläthylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 179°C) hergestellt. (Beispiel 35(a); Formel I: $n = 1$; R^1, R^2, R^3 und $R^4 = H$; $R^5 = 4-Cl$; $R^6 = 3-Cl$; $R^7 = \text{Methyl}$ und $R^8 = H$).

B e i s p i e l 36

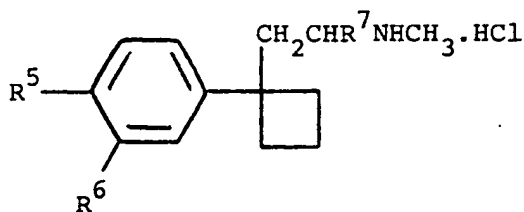
In einer ähnlichen Weise, wie in Beispiel 33 beschrieben, werden Verbindungen, die in einer ähnlichen Weise wie dies in Beispiel 35 beschrieben wurde, in die entsprechenden N,N-Dimethylverbindungen umgewandelt.



| Beispiel | Ausgangs- material | R ⁵ | R ⁶ | R ⁷ | Fp. (°C) |
|----------|-----------------------|----------------|----------------|----------------|----------|
| 36 (a) | 35 | Cl | Cl | Äthyl | 177-178° |
| 36 (b) | 35 (a) | Cl | Cl | Methyl | 204-205° |

Beispiel 37

In einer ähnlichen Weise, wie in Beispiel 34 beschrieben, werden N-Formylverbindungen, hergestellt wie in Beispiel 32 aus Ketonen, hergestellt wie in Beispiel 35 beschrieben, in die entsprechenden N-Methylverbindungen umgewandelt.



| Beispiel | R ⁵ | R ⁶ | R ⁷ | Fp. (°C) |
|----------|----------------|----------------|----------------|----------|
| 37 (a) | Cl | H | Äthyl | 170-172° |
| 37 (b) | Cl | Cl | Äthyl | 193-194° |

Beispiel 38

Eine Mischung von 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-aceton-

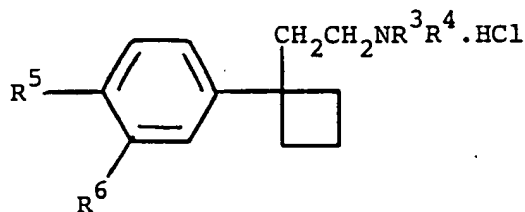
tril (10,1 g), hergestellt wie in Beispiel 27 beschrieben, Kaliumhydroxid (8,1 g) und Diäthylenglykol (92 ml) wurde 3 1/2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde in eine Eis/Wasser-Mischung gegossen und die erhaltene Lösung dreimal mit Äther gewaschen und zu einer Mischung von Eis und konzentrierter Chlorwasserstoffsäure gegeben. Beim Abkühlen schied sich ein festes Produkt aus, das aus Petroläther (Siedepunkt: 62° bis 68°C) unter Verwendung von Tierkohle umkristallisiert wurde. Das umkristallisierte Produkt war 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-essigsäure (Schmelzpunkt: 83° bis 84°C).

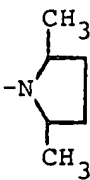
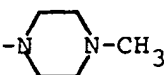

Die vorstehend hergestellte Säure (5 g) wurde zu Thionylchlorid (20 ml) zugegeben und 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde dann entfernt und der Rückstand in eine Lösung von Piperidin (3,8 g) in Äther (20 ml) gegossen. Die Mischung wurde 30 Minuten lang gerührt und anschließend Wasser zur Auflösung von Piperidinhydrochlorid zugegeben. Die Ätherschicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht mit Äther gewaschen. Die vereinigten Äther-Anteile wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wodurch man ein braunes Öl erhielt, das durch Destillation (Siedepunkt: 168°/1 mm Hg) und Kristallisation aus Petroläther (Siedepunkt: 40° bis 60°C) gereinigt wurde. Das Festprodukt war N-2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-acetylpiperidin (Schmelzpunkt: 66° bis 67°C).

Eine Lösung der vorstehend hergestellten Verbindung (2,7 g) in Äther (20 ml) wurde tropfenweise zu einer gerührten Mischung von Lithiumaluminiumhydrid (0,7 g) und Äther unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben. Das Rühren wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur und anschließend noch

2 Stunden lang unter Erhitzen am Rückfluß fortgesetzt. Nach Abkühlen in Eis wurde überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid durch Zugabe von Wasser zersetzt. Die Mischung wurde durch Diatomeenerde (CELITE) filtriert. Der wässrige Teil des Filtrates wurde mit einem Anteil Äther gewaschen und dieser Anteil mit den Äther-Anteilen, die zum Waschen des festen Rückstandes eingesetzt worden waren, vereinigt. Die vereinigten Äther-Anteile wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Destillation gereinigt. Das Produkt war N-2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylpiperidin (Siedepunkt: 152° bis 156°/1,5 mm Hg) (Formel I: n = 1; R¹, R² = H; R³ und R⁴ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen Piperidinring; R⁵ = 4-Cl; R⁶, R⁷ und R⁸ = H).

In einer ähnlichen Weise, wie vorstehend beschrieben, wurden die nachfolgenden Verbindungen hergestellt und in Form ihrer Hydrochlorid-Salze, die durch Durchperlen von trockenem gasförmigen Chlorwasserstoff durch eine Lösung der Base in Petroläther (Siedepunkt: 62° bis 68°C) erhalten wurden, isoliert.



| Beispiel | R ⁵ | R ⁶ | NR ³ R ⁴ | Fp. (°C) |
|----------|----------------|----------------|---|---------------------|
| 38 (a) | Cl | H |  | 167-169° |
| 38 (b) | Cl | H |  | 281-283° (Zers.) |
| 38 (c) | Cl | H |  | 246-248° |

Beispiel 39

Eine Mischung von Natriumhydrid (9 g), Mineralöl (9 g) und trockenem Dimethylformamid (150 ml) wurde unter Stickstoff bei 0°C gerührt. Eine Lösung von p-Toluolsulfonylmethylisocyanid (24,6 g), das unter dem Handelsnamen TosMIC verfügbar ist, in Dimethylformamid (50 ml) wurde im Verlaufe eines Zeitraums von 20 Minuten zugegeben. Dann wurde zu der Mischung im Verlaufe eines Zeitraums von 1 Stunde bei 0°C absoluter Alkohol (18 g) zugesetzt. 1-Acetyl-1-(4-chlorphenyl)-cyclobutan (24 g), hergestellt in einer ähnlichen Weise, wie in Beispiel 1 für 1-Acetyl-1-(3,4-dichlorphenyl)-cyclobutan beschrieben, gelöst in trockenem Dimethylformamid (20 ml) wurde zugegeben und die Mischung 16 Stunden lang gerührt, wobei während dieses Zeitraums die Temperatur bis zu Raumtemperatur anstieg. Die Mischung wurde viskos und

Petroläther (Siedepunkt 80° bis 100°C) (25 ml) wurde zugegeben. Die Mischung wurde in Wasser gegossen und der p_{H} -Wert auf 6 durch Zugabe von 5n-Chlorwasserstoffsäure eingestellt. Die erhaltene Mischung wurde mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und teilweise verdampft. Es schied sich ein brauner Feststoff aus, der durch Filtration entfernt wurde. Das Filtrat wurde eingeeengt und 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-propionitril (Siedepunkt: 128° bis $136^{\circ}/0,6$ mm Hg) durch Destillation erhalten.

Eine Lösung des wie vorstehend beschrieben hergestellten Propionitrils (3,5 g) in trockenem Äther (20 ml) wurde tropfenweise zu einer gerührten Mischung von Lithiumaluminiumhydrid (0,9 g) in trockenem Äther (20 ml) bei einer Temperatur im Bereich von 15° bis 20°C zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend weitere 3 Stunden, wobei auf Rückflußtemperatur erhitzt wurde. 5n-Natriumhydroxid-Lösung (20 ml) und Wasser (50 ml) wurden zugegeben und die Mischung durch Diatomeenerde (CELITE) filtriert. Das Filtermedium wurde mit Äther gewaschen und die Waschflüssigkeiten mit der ätherischen Lösung der Reaktionsmischung vereinigt. Die vereinigten Extrakte wurden mit 5n-Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Ein an der Grenzfläche gebildeter Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Der Feststoff war 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-propylamin. Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 210° bis 230°C).

Das wie vorstehend hergestellte Hydrochloridsalz (1,0 g) wurde in Wasser gelöst, wässrige 5n-Natriumhydroxid-Lösung zugegeben und die Lösung mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde getrocknet und eingedampft und man erhielt ein

Öl, das 6 Stunden lang unter Rückfluß mit 1,4-Dibrombutan (0,82 g), wasserfreiem Natriumcarbonat (0,96 g) und Xylol (6,5 ml) erhitzt wurde. Die Mischung wurde abgekühlt, durch Diatomeenerde (CELITE) filtriert und bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in Propan-2-ol (10 ml) gelöst und konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (5 ml) zugegeben. Die Mischung wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand gesammelt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Das Produkt war N-2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-propylpyrrolidin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 238° bis 248°C) (Formel I: $n = 1$; $R^1 = \text{Methyl}$; $R^2 = \text{H}$; R^3 und R^4 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Pyrrolidinring; $R^5 = 4\text{-Cl}$; R^6 , R^7 und $R^8 = \text{H}$).

B e i s p i e l 40

Eine Lösung von 1-(3,4-Dichlorphenyl)-1-cyclobutancarbonitril (70 g), hergestellt in einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, in technischem Brennspritus (200 ml), wurde mit einer Lösung von Natriumhydroxid (3,7 g) in Wasser (5 ml) gemischt und 30%ige Wasserstoffperoxid-Lösung tropfenweise zugesetzt. Die Mischung wurde 1 Stunde lang auf 50° erhitzt und anschließend 1 Stunde mit 10%igem Palladium auf Tierkohle (0,5 g) gerührt. Die Mischung wurde filtriert und zur Trockene eingedampft, wodurch man 1-(3,4-Dichlorphenyl)-1-cyclobutancarboxamid erhielt.

Das wie vorstehend hergestellte Carboxamid wurde in Dioxan (500 ml) und konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (100 ml) gelöst und anschließend eine Lösung von Natriumnitrit (35 g) in Wasser (80 ml) tropfenweise zugesetzt. Die Mischung wurde 16 Stunden lang auf 85° bis 95°C erhitzt und dann in Wasser gegossen. Die Mischung wurde mit Äther extrahiert und der Extrakt mit wässrigem Kaliumcarbonat zurückextrahiert. Der

basische Extrakt wurde mit Äther gewaschen und lieferte nach Ansäuern mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure 1-(3,4-Dichlorphenyl)-1-cyclobutancarbonsäure (Schmelzpunkt: 120° bis 121°C).

Die wie vorstehend hergestellte Säure wurde in einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 27 beschrieben zu einer Verbindung des Beispiels 27(a) und in einer ähnlichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben zu einer Verbindung des Beispiels 28(a) umgewandelt.

B e i s p i e l 41

Eine Lösung von 2-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-acetonitril (23 g; hergestellt in einer ähnlichen Weise wie das in Beispiel 27 beschriebene 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-acetonitril) in trockenem Äther (50 ml) wurde zu einer Lösung von Äthylmagnesiumbromid, hergestellt durch tropfenweise Zugabe von Äthylbromid (15,83 g) in trockenem Äther (80 ml) zu einer gerührten Mischung von Magnesiumdrehspänen (3,53 g) und Äther (80 ml), zugegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt und ohne weiteres Erhitzen 16 Stunden lang und anschließend unter Rückfluß weitere 2 Stunden lang gerührt.

1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-2-butaniminylmagnesiumbromid wurde durch Filtration gesammelt und eine Probe des Feststoffs (etwa 1 g) zu einer Lösung von Natriumborhydrid (3 g) in Diäthylenglykoldimethyläther (30 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 90 Minuten lang bei 45°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 5n-Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde getrocknet und gasförmiger Chlorwas-

serstoff in den Extrakt eingeleitet, um 1-[[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-methyl]-propylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 223° bis 224°C) auszufällen. (Formel I: $n = 1$; R^1, R^2, R^3 und $R^4 = H$; $R^5 = 4-Cl$; $R^6 = 3-Cl$; $R^7 = \text{Äthyl}$; $R^8 = H$).

B e i s p i e l 42

Ameisensäure (7 ml) wurde tropfenweise zu Pyrrolidin (15 ml) bei einer Temperatur im Bereich von 135° bis 140°C zugegeben. 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-butan-2-on (3 g), hergestellt wie in Beispiel 35 beschrieben, wurde tropfenweise zugesetzt und die Mischung 1 Stunde lang auf 140°C erhitzt. Die Temperatur wurde 16 Stunden lang auf 185° bis 190°C erhöht. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und in 5n-Chlorwasserstoffsäure gegossen. Die Lösung wurde mit Äther gewaschen, alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde getrocknet und gasförmiger Chlorwasserstoff in den Extrakt eingeleitet. Eindampfen bis zur Trockene lieferte einen Feststoff, der mit trockenem Äther trituriert und aus einer Mischung von Petroläther und Propan-2-ol umkristallisiert wurde. Man erhielt N-1-[[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-methyl]-propylpyrrolidin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 157° bis 160°C). (Formel I: $n = 1$; $R^1, R^2 = H$; R^3 und R^4 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidinring; $R^5 = 4-Cl$; $R^6 = 3-Cl$; $R^7 = \text{Äthyl}$ und $R^8 = H$).

B e i s p i e l 43

1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-2-butaniminylmagnesiumbromid (25 g), hergestellt wie in Beispiel 41 beschrieben, wurde 2 Stunden lang mit einer Mischung von konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (20 ml) und Wasser (30 ml) auf 90° bis 95°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt getrocknet und zur Trockene eingedampft. Man erhielt durch Destillation 1-[1-(3,4-Dichlor-

phenyl)-cyclobutyl]-butan-2-on (Siedepunkt: 122° bis 124° bei 0,1 mm Hg).

Eine Mischung von 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-butan-2-on (4,3 g), hergestellt wie oben beschrieben, Hydroxylaminsulfat (2,65 g), Natriumacetat (4,0 g), technischem Brennspritus (56 ml) und Wasser (23 ml) wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt einen Feststoff, der aus Petroläther (Siedepunkt: 80° bis 100°C) umkristallisiert 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-butan-2-on-oxim (Schmelzpunkt: 106° bis 110°C) ergab.

Eine Lösung von Trifluoressigsäure (2,33 ml) in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde zu einer gerührten Suspension von Natriumborhydrid (1,13 g) in Tetrahydrofuran (30 ml) im Verlaufe eines Zeitraums von 5 Minuten zugegeben. Eine Lösung des Oxims (1,7 g), hergestellt wie oben beschrieben, in Tetrahydrofuran (25 ml) wurde tropfenweise zugesetzt und die Mischung 6 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt und Wasser (25 ml) und anschließend eine 5n-Natriumhydroxid-Lösung (25 ml) zugesetzt. Die Mischung wurde mit Äther extrahiert und der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und zu einem Rückstand eingedampft, der in Petroläther (25 ml) gelöst wurde. In die ätherische Lösung wurde gasförmiger trockener Chlorwasserstoff eingeleitet und man erhielt 1-[[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-methyl]-propylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 222° bis 224°C). (Formel I: $n = 1$; R^1, R^2, R^3 und $R^4 = H$; $R^5 = 4-Cl$; $R^6 = 3-Cl$; $R^7 = Äthyl$ und $R^8 = H$).

B e i s p i e l 44

Eine Lösung von 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-butan-2-on (5,0 g), hergestellt wie in Beispiel 43 beschrieben, und Methoxyamin.Hydrochlorid (1,63 g) in einer Mischung von Pyridin (60 ml) und Äthanol (60 ml) wurde 72 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockene eingedampft und eine Mischung von Wasser und Äther zu dem Rückstand zugegeben. Die ätherische Schicht wurde mit Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-butan-2-on-oxim-O-methyläther.

Der wie vorstehend beschrieben hergestellte Oximäther (15 g) wurde dann zu dem Produkt von Beispiel 43 unter Verwendung von Natriumborhydrid (0,95 g) in einer ähnlichen Weise, wie sie in Beispiel 43 beschrieben ist, reduziert.

B e i s p i e l 45

Natriumcyanoborhydrid (0,4 g) wurde zu einer Lösung von 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl]-butan-2-on (2,45 g), hergestellt wie in Beispiel 42 beschrieben, und Ammoniumacetat (7 g) in Methanol (28 ml) zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur 4 Tage lang gerührt. Wasser (25 ml) wurde tropfenweise unter Kühlung zugesetzt. Die wässrige Mischung wurde mit Äther extrahiert und die ätherische Schicht mit Wasser und 5n-Chlorwasserstoffsäure (50 ml) gewaschen. Die Verbindung von Beispiel 43 fiel als weißer Feststoff aus.

B e i s p i e l 46

2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-essigsäure (1,5 g; hergestellt wie in Beispiel 38 beschrieben) wurde unter Rückfluß mit Thionylchlorid erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand tropfenweise zu

einer Lösung von Cyclopropylamin (0,94 g) in Äther (10 ml) zugegeben und die Mischung 30 Minuten lang gerührt. Wasser wurde zugesetzt und die wässrige Phase mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde getrocknet und der Äther entfernt. Man erhielt 2-[1-(4-Chlorphenyl)-cyclobutyl]-N-cyclopropylacetamid.

Eine Lösung des vorstehend hergestellten Amids (1,45 g) in Äther (15 ml) wurde tropfenweise zu einer gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (0,42 g) in Äther (7,5 ml) unter Stickstoff zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt und dann weitere 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (0,45 ml), anschließend 15%ige Natriumhydroxid-Lösung (0,45 ml) und dann Wasser (1,35 ml) zugegeben und die Mischung 15 Minuten lang gerührt. Die Mischung wurde filtriert, mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt mit n-Chlorwasserstoffsäure geschüttelt, wobei sich in der wässrigen Schicht ein Feststoff bildete. Der Feststoff war N-Cyclopropyl-2-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 166° bis 170°C).

Eine Mischung des Hydrochloridsalzes (0,41 g), hergestellt wie vorstehend beschrieben, Natriumformiat (0,1 g), 98%ige Ameisensäure (1 ml) und 37-40%ige wässrige Formaldehyd-Lösung (0,5 ml) wurden 18 Stunden lang auf 85° bis 90°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und filtriert. Gasförmiger Chlorwasserstoff wurde in das Filtrat eingeleitet, das dann unter Bildung eines Feststoffes erwärmt wurde, der N-Cyclopropyl-N-methyl-2-[1-(4-chlorphenyl)-cyclobutyl]-äthylamin.Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 149° bis 153°C) war. (Formel I: $n = 1$; R^1 und $R^2 = H$; $R^3 = \text{Cyclopropyl}$; $R^4 = \text{Methyl}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; R^6 , R^7 und $R^8 = H$).

B e i s p i e l 47

Pharmazeutische Zubereitungen, welche irgendeine der Verbindungen der allgemeinen Formel I, die in den Beispielen 1 bis 46 offenbart wurden, enthalten, werden in folgender Weise hergestellt.

B e i s p i e l 47(a)

Tabletten werden aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

| | <u>Gewichtsteile</u> |
|---------------------------|----------------------|
| Aktiver Bestandteil | 50,0 |
| Lactose | 78,5 |
| Polyvinylpyrrolidon | 5,0 |
| Maisstärke | 15,0 |
| Magnesiumstearat .. | 1,5 |

Der aktive Bestandteil, die Lactose und ein Teil der Stärke werden gemischt und mit einer Lösung des Polyvinylpyrrolidons in Äthanol granuliert. Das Granulat wird mit der Stearinsäure und dem Rest der Stärke gemischt und die Mischung in einer Tablettiermaschine zu Tabletten, die 50,0 mg des aktiven Bestandteils enthalten, verpreßt.

B e i s p i e l 47(b)

Kapseln werden in der folgenden Weise hergestellt. Eine Mischung des aktiven Bestandteils (45 Gewichtsteile) und Lactosepulver (205 Gewichtsteile) werden in Kapseln aus Hartgelatine eingefüllt, wobei jede Kapsel 45 mg des aktiven Bestandteils enthält.

B e i s p i e l 47(c)

Zur Herstellung von Tabletten, die mit einem erst im Darm

löslichen Überzug versehen sind, überzieht man die in Beispiel 47(a) beschriebenen Tabletten mit einer dünnen Schicht von Schellack-Lack, gefolgt von 20 Überzügen aus Celluloseacetatphthalat, in einer dem Fachmann bekannten Weise. In einer ähnlichen Weise können die Kapseln des Beispiels 47(b) mit einem erst im Darm löslichen Überzug versehen werden.

B e i s p i e l 47(d)

Ampullen, welche eine Lösung von wasserlöslichen Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die zur Injektion geeignet sind, enthalten, werden aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

| | |
|----------------------------------|-------------|
| Aktiver Bestandteil | 1100 g |
| Mannitol | 1100 g |
| Wasser, frisch destilliert | ad 11 Liter |

Der aktive Bestandteil und Mannitol werden in einem Teil des Wassers gelöst und das Volumen der Lösung auf 11 Liter eingestellt. Die resultierende Lösung wird durch Filtration sterilisiert und in sterile Ampullen eingefüllt, von denen jede 1,65 ml der Lösung enthält.

B e i s p i e l 47(e)

Zur Herstellung von Suppositorien werden 100 Gewichtsteile des feingemahlenen aktiven Bestandteils in 1214 Gewichtsteile Triglycerid-Suppositorium-Basis inkorporiert und die Mischung zu Suppositorien geformt, von denen ein jedes 100 mg des aktiven Bestandteils enthält.

In den vorstehenden Beispielen wurden neue Ketone der allgemeinen Formel V offenbart, in welcher R^1 , R^5 und R^6 die in

den Beispielen 1, 1(a) bis 1(e), 3, 4, 4(a) bis 4(e), 6, 7, 7(a) bis 7(d), 9, 9(a) bis 9(n), 10, 10(a) bis 10(z), 10(aa), 10(bb), 11(i), 11(k) und 11(l) angegebenen Bedeutungen besitzen. Diese neuen Ketone der allgemeinen Formel V werden durch Hydrolyse von neuen Iminen der allgemeinen Formel XVI hergestellt, in welcher $Y = \text{MgBr}$ ist und R^1 , R^5 und R^6 die in den vorstehend aufgeführten Beispielen angegebene Bedeutung besitzen.

In den vorstehenden Beispielen werden neue Ketone der allgemeinen Formel VI offenbart, in welcher R^1 , R^2 , R^5 , R^6 und R^7 die in den Beispielen 29, 35, 36 und 43 angegebenen Bedeutungen besitzen. Diese neuen Ketone der allgemeinen Formel VI werden durch Hydrolyse von neuen Iminen der allgemeinen Formel XVIII hergestellt, in welcher Y die Gruppe MgBr ist und R^1 , R^2 , R^5 , R^6 und R^7 die in den Beispielen 29, 35, 36 und 43 angegebenen Bedeutungen besitzen.

In den vorstehenden Beispielen sind neue Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel XVII offenbart, in welcher R^5 und R^6 die in den Beispielen 1, 1(d), 1(e), 4(g), 9(e), 9(m), 10(k), 10(e), 10(p), 10(r), 10(v), 10(y), 10(z), 10(aa), 10(bb), 11(k), 11(l) und 26 angegebenen Bedeutungen besitzen.

In den vorstehenden Beispielen sind neue Formamide der allgemeinen Formel XXVIII offenbart, in welcher R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und der Index n die in den Beispielen 1, 1(a) bis 1(e), 3, 4, 4(a) bis 4(e), 6, 7, 7(a) bis 7(d), 9, 9(a) bis 9(n), 10, 10(a) bis 10(z), 10(aa), 10(bb), 11(i), 11(k), 11(l), 29, 32, 35 und 36 angegebenen Bedeutungen besitzen.